

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1978 - N° 132

**APPLICATION
DE LA
MAGNETOGRAPHIE NUCLEAIRE
A L'
ETUDE DU LIQUIDE AMNIOTIQUE**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I
et soutenue publiquement le 19 Avril 1978
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Bernard BÉNÉ

né le 24 Mars 1951

à SAINT-JULIEN-EN-GENEVOIS (Haute-Savoie)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554224_0029

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1978 - N°

**APPLICATION
DE LA
MAGNETOGRAPHIE NUCLEAIRE
A L'
ETUDE DU LIQUIDE AMNIOTIQUE**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I

et soutenue publiquement le 19 Avril 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Bernard BÉNÉ

né le 24 Mars 1951

à SAINT-JULIEN-EN-GENEVOIS (Haute-Savoie)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
- MEDICINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1981 - 82

APPLICATION
DE LA
MAGNETOGRAPHIE NUCLEAIRE
A L'
ETUDE DU LIQUIDE AMNIOTIQUE



THESE

Présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I
et soutenue publiquement le 18 Avril 1982
devant le jury composé de :

par

Gérard BENE

né le 24 Mars 1951

A SAINT-JULIEN-EN-GENEVOIS (Haut-Savoie)

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. R. LOPEZ
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine :	GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
	ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
	SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
	LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
		Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine		M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation		M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques		M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques		M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..		Président du conseil d'UER : M. le Professeur
		R. GUILLET,
		Directeur M. A. MILLON
Mathématiques		M. le Professeur E. COMBET
Physique		M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie		M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature		M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques		M. le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1		M. le Professeur B. POUYET
Institut Universitaire et Technologie n°2		M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire		M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire		M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique		M. le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur DUMONT

Assesseurs : Monsieur le Professeur GERMAIN
Monsieur le Professeur Agrégé THOULON
Monsieur le Professeur GRIVET
Monsieur le Professeur DONATH

Je dédie ce travail :

A ma femme Claire

A ma mère, à mon père

A Françoise, à Jean, à Emile

A ma grand-mère

A ma famille, à ma belle famille

A tous mes amis...

A tous ceux qui ont collaboré à ce travail.

A mon père, qui m'a enseigné les rudiments de sa
spécialité,
qui s'est dépensé sans compter pour
la réalisation de ce travail.

A mon oncle, le docteur Raymond BENE,
qui le premier a suggéré le liquide
amniotique comme possibilité
d'application du magnétisme nucléaire
au diagnostic médical.

A Messieurs BORCARD, HILTBRAND, MAGNIN, GRANGE,
leur participation à la partie
expérimentale a été déterminante.

Au docteur RAUDRANT,
Au personnel de la maternité de la
Croix Rousse,
qui nous a procuré les échantillons
de liquides amniotiques.

A Madame GUIBAUD,
grâce à qui nous avons pu avoir
l'analyse cyto chimique de plusieurs
échantillons.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur DUMONT.

L'intérêt qu'il a porté d'emblée à ce travail a permis sa réalisation.

Nous le remercions vivement de bien vouloir présider le jury de notre thèse.

A Monsieur le Professeur GERMAIN,

dont nous avons apprécié les qualités d'enseignant.

Il nous a accueilli avec bienveillance et intérêt.

A monsieur le professeur THOULON.

Il a aimablement accepté de nous juger.

A Monsieur le Professeur GRIVET, membre de l'Institut,
pionnier de la Résonance Magnétique Nucléaire
en Europe.

Nous sommes honorés de sa présence dans notre jury.

A Monsieur le Professeur DONATH de l'Université de
Genève.

Nous le remercions de l'intérêt porté à cette thèse et aux travaux du Groupe de Jussy.

*

PLAN

- INTRODUCTION -----	4
- <u>PREMIÈRE PARTIE</u>	
BASES THÉORIQUES ET EXPÉRIMENTALES DE LA MAGNÉTOGRAPHIE NUCLÉAIRE -----	6
I/ Le Phénomène physique étudié : le magnétisme nucléaire des atomes d'hydrogène des molécules d'eau -----	8
II/ Approche expérimentale du magnétisme nucléaire	13
III/ Signification physique des paramètres mesurés par précession libre -----	21
IV/ Facteurs de variation de T_1 et T_2 -----	26
V/ Cas des milieux inhomogènes -----	32
VI/ Valeurs de T_1 et T_2 de quelques liquides modèles -----	35
- <u>DEUXIÈME PARTIE</u>	
ETUDE DU LIQUIDE AMNIOTIQUE IN VITRO PAR LA PRÉCESSION LIBRE -----	42
I/ Caractéristiques cytochimiques des différentes catégories de liquide amniotique -----	44
II/ Confrontation des temps de relaxation avec l'analyse cytochimique de quelques L.A. -----	46
III/ Résultats obtenus sur l'ensemble des échantillons -----	53
IV/ Répartition des valeurs des temps de relaxation en fonction des catégories de L.A. -----	54
V/ Discussion -----	60

- TROISIÈME PARTIE

PERSPECTIVES D'ÉTUDE IN VIVO -----	62
I/ Essais déjà réalisés -----	63
II/ Le rapport signal/bruit -----	64
 - CONCLUSIONS -----	 67
- BIBLIOGRAPHIE -----	69

*

I N T R O D U C T I O N

L'étude qualitative du Liquide Amniotique (L.A) est actuellement réalisée par deux méthodes :

- L'observation directe effectuée par l'amnioscopie. Cette méthode, sans danger, est subjective, donc d'interprétation délicate.
- L'analyse chimique ou spectrophotométrique par contre donne des résultats beaucoup plus fiables. Malheureusement, elle nécessite un prélèvement de liquide : l'amniocentèse non dépourvue de risques.

L'objet de notre travail est de décrire une technique expérimentale qui pourrait permettre de distinguer les différentes catégories de L.A in vivo d'une manière reproductible, sans danger, fiable, sans avoir recours à la ponction.

Cette technique se propose d'étudier un phénomène physique lié aux molécules d'eau du L.A : le magnétisme nucléaire des protons des atomes d'hydrogène. Les caractéristiques mesurables de ce phénomène sont variables en fonction de l'environnement des molécules d'eau de la solution étudiée. Les résultats obtenus sont différents selon la dynamique du milieu, la présence ou non de certains éléments chimiques, agissant sur le magnétisme nucléaire.

Ainsi ce sont les caractères chimiques et physiques des différentes catégories de L.A qui permettront de les distinguer par la magnétographie nucléaire.

Jusqu'ici, les expériences sur le L.A n'ont été faites qu'in vitro. Nous discuterons la valeur que l'on peut accorder aux résultats obtenus. Des expériences ont été faites in vivo sur d'autres types de liquides biologiques (urine, sang, liquide gastrique). L'analyse de ces expériences permet de prévoir les difficultés que rencontrera l'étude de L.A in vivo. Nous verrons dans quelle mesure une collection liquidienne est accessible à la magnétographie nucléaire même quand elle est enfouie dans un organisme vivant.

Là réside à notre avis, l'intérêt essentiel de cette technique pour le diagnostic médical.

N.B. : L'expression "magnétographie nucléaire" recouvre l'ensemble des techniques se proposant d'enregistrer, en vue du diagnostic médical, des phénomènes en relation avec les propriétés magnétiques des noyaux atomiques, en particulier :

- la précession libre
- la résonance magnétique nucléaire.

PREMIÈRE PARTIE

BASES THÉORIQUES ET EXPÉRIMENTALES

DE LA

MAGNÉTOGRAPHIE NUCLÉAIRE

I/ LE PHENOMENE PHYSIQUE ETUDIE :

LE MAGNETISME NUCLEAIRE DES ATOMES D'HYDROGENE DES MOLECULES D'EAU :

A - De quoi s'agit-il? : [1]

1) Propriétés atomiques fondamentales :

Les noyaux atomiques sont caractérisés par un nombre massique M qui représente le nombre des nucléons (neutrons + protons) et un nombre de charge Z qui représente le nombre des protons chargés positivement. Une troisième propriété est reconnue à un certain nombre d'entre eux : le spin que l'on peut se représenter comme un mouvement de rotation autour d'un axe (fig. 1). Seuls en fait les noyaux ayant soit un nombre de protons (Z) impair, soit un nombre de neutrons impairs ($M-Z$) possèdent cette propriété.

Tel est le cas du noyau d'hydrogène pour lequel $M = Z = 1$, celui-ci n'étant constitué que d'un proton (fig. 2).

2) Conséquences magnétiques :

La théorie classique permet d'associer un moment magnétique à une charge électrique en mouvement. Le moment magnétique du neutron a été prouvé expérimentalement, ce qui prouve que pour les noyaux, la réalité est plus complexe.

De toutes façons, pour les molécules d'eau, c'est le moment magnétique du spin du proton de l'hydrogène qui sera examiné.

3) Comportement des noyaux en rotation (spin) dans un champ magnétique :

Placés dans un champ magnétique uniforme, les spins subissent deux types de modification :

- Ils sont polarisés : c'est-à-dire alignés dans la direction du champ magnétique, dans le sens de celui-ci (position "parallèle") ou dans le sens opposé (position "antiparallèle");
- Ils "précessent" : ils sont animés d'un autre type de mouvement analogue à celui d'une toupie tournant dans un champ de gravitation : un mouvement de précession qui correspond au déplacement périodique de l'axe du spin autour de la direction du champ magnétique polarisant. Ce déplacement périodique est caractérisé par une fréquence : la fréquence de LARMOR (ω_0) (fig. 3).

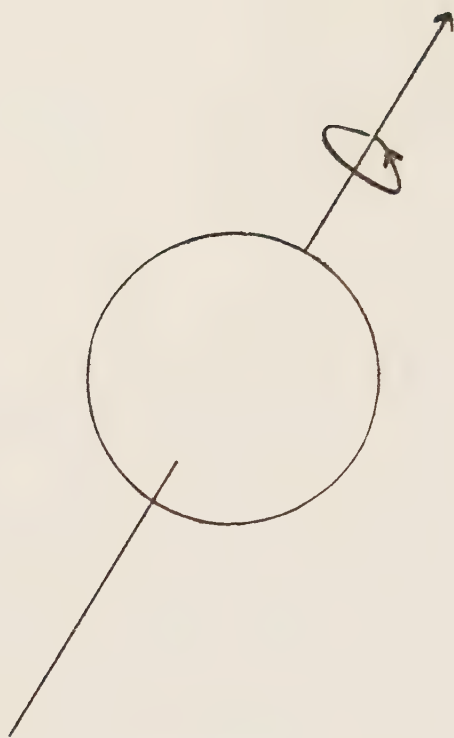


FIG. 1 : LE SPIN

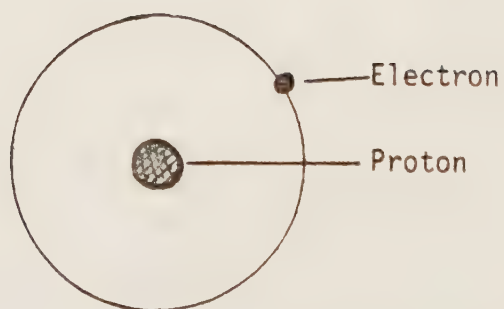


FIG. 2 : ATOME D'HYDROGÈNE

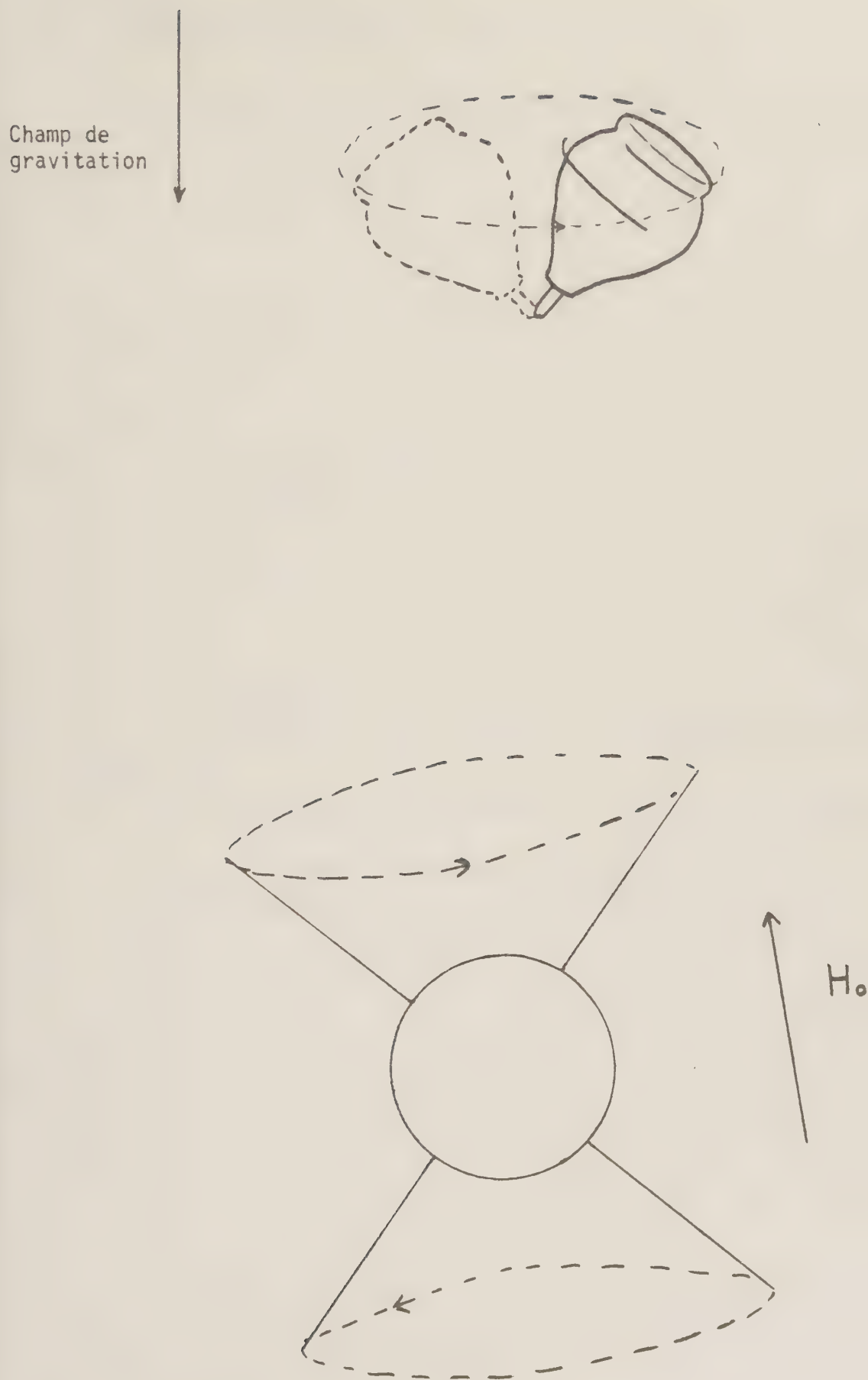


FIG. 3 : PRÉCESSION

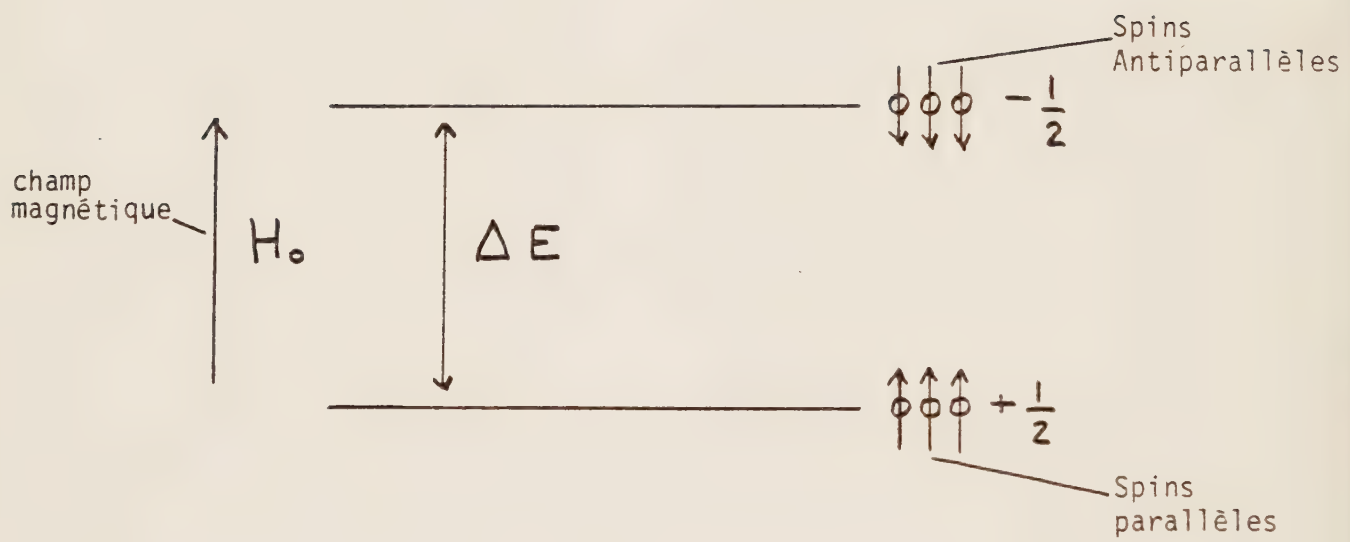


FIG. 4 : NIVEAUX D'ÉNERGIE

B - Interprétation quantique

Quand le proton est placé dans un champ magnétique, deux orientations du spin sont possibles, correspondant chacune à une valeur de la projection du moment cinétique I .

Deux valeurs possibles pour I :

$$I = + \frac{1}{2} \hbar \quad I = - \frac{1}{2} \hbar$$

$\hbar$ étant une constante quantique.

Au moment cinétique est lié une valeur du moment magnétique μ

$$\mu = \gamma I \hbar$$

γ étant le rapport gyromagnétique du noyau envisagé, constant, car il s'agit de l'hydrogène des molécules d'eau.

Il y a donc deux valeurs possibles pour l'aimantation des spins polarisés par un champ magnétique constant (soit H_0).

Chacune de ces valeurs caractérise un niveau d'énergie. Le niveau d'énergie des spins antiparallèles est plus élevé que celui des spins parallèles (fig. 4).

L'écart ΔE de ces deux niveaux d'énergie peut s'exprimer de deux façons :

- soit en fonction de la fréquence de Larmor selon la formule

$$\Delta E = \hbar \omega_0 \quad \text{relation d'Einstein}$$

- soit en fonction de l'intensité du champ polarisant H_0

$$\Delta E = \hbar \gamma H_0$$

$$\text{d'où } \omega_0 = \gamma H_0$$

Il ressort de ceci que pour le proton de l'atome d'hydrogène, la fréquence de Larmor est proportionnelle à l'intensité du champ polarisant.

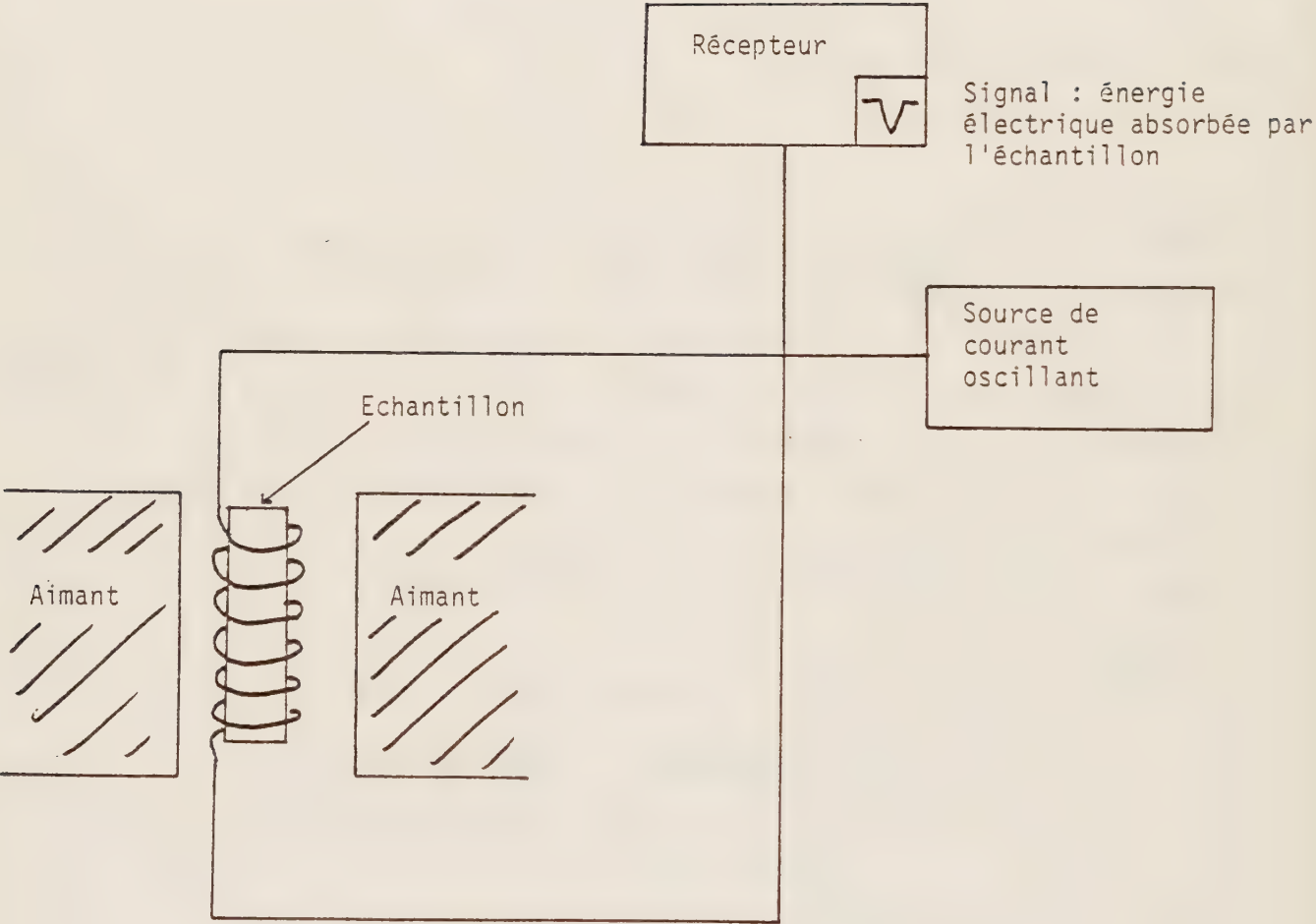


FIG. 5 : DISPOSITIF DE PURCELL

II/ APPROCHE EXPERIMENTALE DU MAGNETISME NUCLEAIRE

A - Une méthode historique : La spectroscopie optique

Le magnétisme nucléaire a été mis en évidence pour la première fois à l'aide de la spectroscopie optique. L'analyse du spectre de l'hydrogène par exemple a révélé des raies qui ne correspondent pas au magnétisme électronique connu depuis longtemps : elles ont pu être attribuées au magnétisme nucléaire.

B - La résonance magnétique nucléaire (RMN)

C'est la découverte de la RMN qui a mis en évidence de la façon la plus démonstrative la possibilité d'échange d'énergie entre un champ magnétique oscillant et une population de protons placés dans un champ magnétique uniforme.

Bien que cette technique n'ait pas été utilisée dans l'étude du L.A pour l'instant, il nous semble utile de la décrire à cause de son intérêt théorique d'abord, mais surtout à cause de la relation que l'on peut établir entre le signal obtenu en RMN et celui obtenu en précession libre.

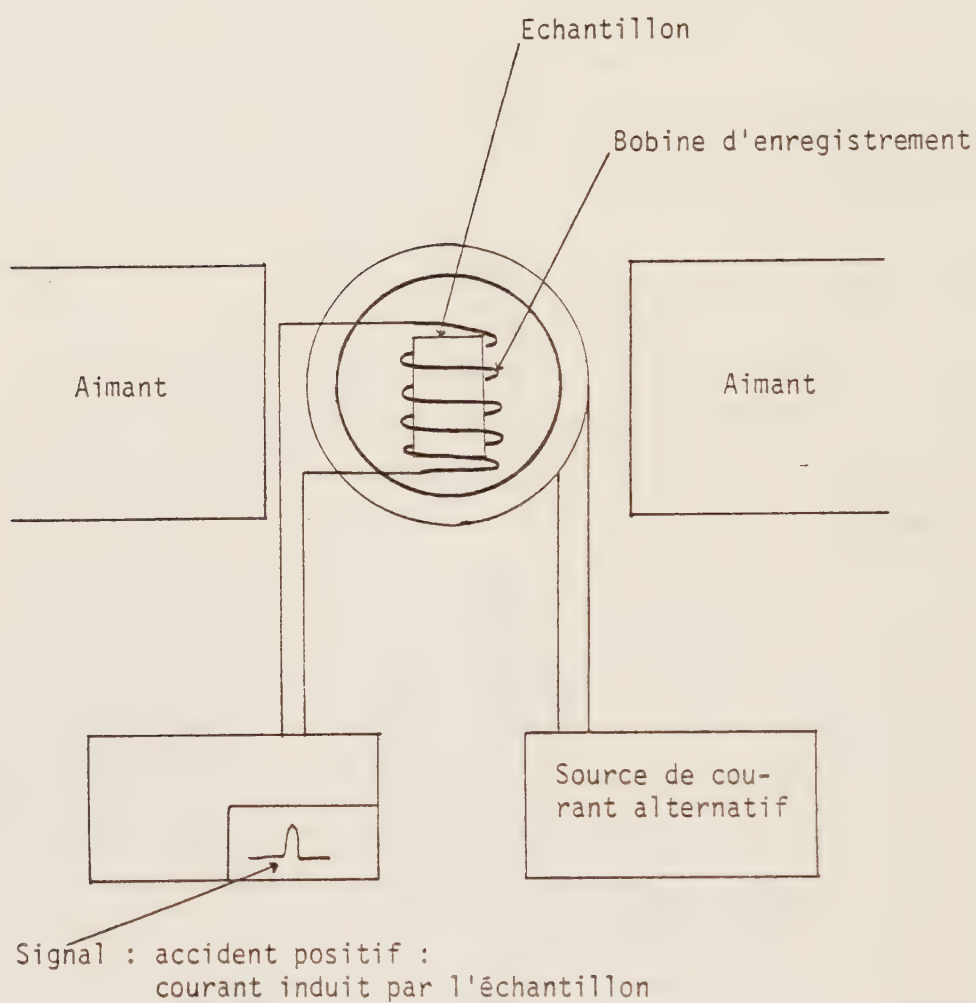
La découverte de la RMN a été réalisée à peu près en même temps par deux équipes Américaines qui ont mis en évidence le même phénomène, par deux techniques différentes : l'équipe de Félix BLOCH à Stanford sur la côte Ouest et celle de PURCELL à Cambridge sur la côte Est (1945).

Dans le dispositif de Purcell (fig. 5), l'échantillon d'eau est placé entre les deux pôles d'un aimant. L'échantillon est également entouré d'une bobine reliée à une source de courant alternatif de fréquence variable.

L'échantillon se trouve donc soumis à deux champs magnétiques :

- l'un constant (celui de l'aimant) d'intensité H_0 destiné à polariser l'ensemble des protons, produisant un mouvement de précession dont la pulsation ω_0 est donnée par la formule $\omega_0 = \gamma H_0$ (précession de Larmor) ;
- l'autre oscillant, d'intensité maximum beaucoup plus faible, (qui n'agit donc pratiquement pas sur la polarisation), perpendiculaire au précédent, et dont on peut faire varier la fréquence.

FIG. 6 : DISPOSITIF DE BLOCH



Quand la fréquence du circuit oscillant est égale à $\nu_0 (= \frac{\omega_0}{2\pi})$, un voltmètre placé sur le circuit oscillant enregistre un signal. Ceci correspond à un échange d'énergie entre le circuit oscillant et l'aimantation des protons de l'échantillon.

Bloch utilisa le même type d'appareillage (fig. 6), avec en plus une bobine d'enregistrement perpendiculaire au champ oscillant. Au moment où les fréquences coïncident, les protons excités changent d'orientation. La variation de leur champ magnétique provoque une tension induite dans la bobine d'enregistrement qui se traduit par l'apparition d'un signal.

En résumé, dans ces deux méthodes, on enregistre l'énergie échangée entre le circuit oscillant et l'échantillon, à l'instant où la fréquence de précession des protons de l'échantillon est égale à la fréquence de ce circuit.

C - La précession libre [2]

C'est la technique qui nous a permis de réaliser l'étude du L.A.

1) Principe :

L'échantillon à tester est placé dans un champ magnétique constant (soit H_p), perpendiculaire à la direction du champ magnétique terrestre (CMT), et d'intensité très supérieure à celui-ci.

Il y est maintenu suffisamment longtemps pour que les protons prennent leur aimantation d'équilibre, stade auquel l'ensemble des spins est polarisé selon la direction de H_p .

L'échantillon est alors brusquement soustrait au champ magnétique H_p .

L'aimantation des protons ne voit plus que le champ magnétique terrestre qui lui est perpendiculaire. Il va se produire un mouvement de précession de l'aimantation des protons autour de la direction du champ magnétique terrestre, selon la fréquence de Larmor égale à $\omega_0 = \gamma H_T$,

H_T étant l'intensité du champ magnétique terrestre. Cette précession provoque un champ magnétique tournant qui est détectable sous forme d'un courant induit par une bobine de réception.

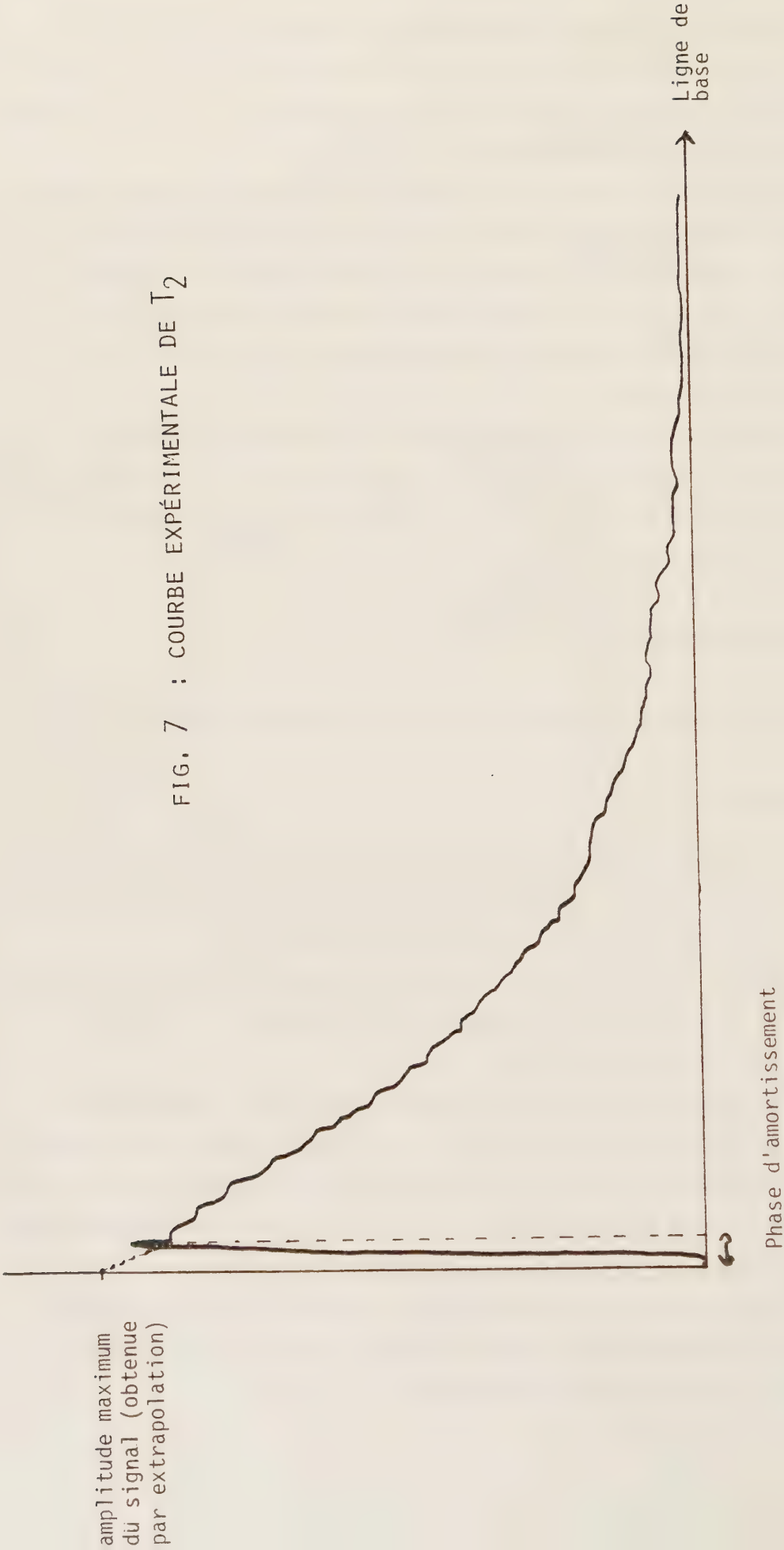


FIG. 7 : COURBE EXPÉRIMENTALE DE T_2

Le phénomène est amorti progressivement sous l'influence de plusieurs facteurs que nous décrirons.

L'intensité du courant induit, mesurée en fonction du temps, présente une décroissance de type exponentiel.

La courbe de décroissance est caractérisée par une amplitude maximum, une constante de temps, une ligne de base (fig. 7).

2) Réalisation Expérimentale :

On utilise l'appareillage représenté par la figure 8 comportant :

- une bobine contenant l'échantillon à tester, de direction perpendiculaire au champ magnétique terrestre.
- une source de courant de polarisation.
- un circuit d'amortissement.
- un circuit de réception branché sur un appareil d'enregistrement.

Le déroulement de l'expérience comporte trois phases :

- Une phase de polarisation :
La bobine est alimentée par le courant de polarisation. Celui-ci entretient un champ magnétique constant à l'intérieur de la bobine donc au niveau de l'échantillon. Ceci permet l'orientation de l'aimantation des spins dans la direction de H_p .
- Une phase d'amortissement : très brève.
La bobine, déconnectée du circuit de polarisation, est branchée sur le circuit d'amortissement. Celui-ci absorbe l'énergie accumulée par la bobine au cours de la première phase : 0,1 Joule/A. Il faut 10 ms pour atteindre le niveau utile.
- Une phase de réception :
La bobine est branchée simultanément sur le circuit d'amortissement et sur le circuit de réception, mais l'enregistrement utile du phénomène ne débute qu'à la fin de la phase précédente.
La précession des spins autour de l'axe du CMT provoque un champ magnétique oscillant au niveau de l'échantillon. Le courant induit qui en résulte est enregistré sur un graphe après amplification.

L'appareil utilisé comporte une seule bobine qui réalise à la fois le champ polarisant et la fonction de bobine réceptrice. Il est possible d'utiliser deux bobines distinctes. En fait, les résultats sont inférieurs en raison de l'interaction magnétique entre les deux bobines difficile à compenser exactement.

3) Paramètres mesurés. T_1 , T_2 et M_p .

Quand l'échantillon polarisé atteint son aimantation d'équilibre, il est susceptible d'émettre à la coupure du courant polarisant un courant induit dans la bobine réceptrice. L'intensité de ce courant varie

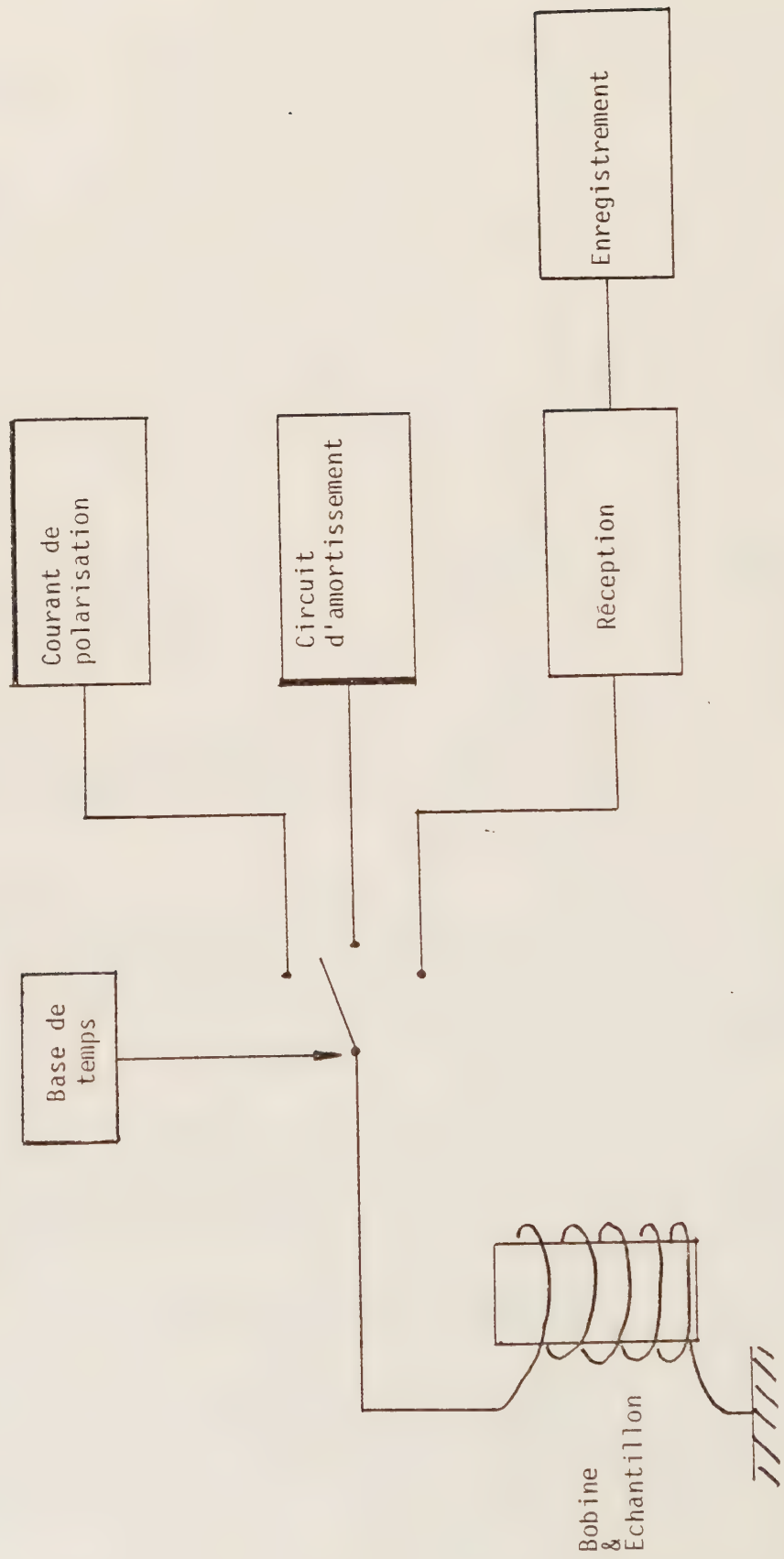


FIG. 8 : APPAREIL DE PRÉCESSION LIBRE

dans le temps selon une courbe exponentielle dont l'équation nous donne deux paramètres :

T_2 la constante de temps.

Mp_0 l'amplitude maximum.

Nous l'avons vu, l'aimantation d'équilibre est atteinte après un certain temps au cours de la phase de polarisation. Si l'on coupe le champ polarisant avant que le temps nécessaire t_0 à l'obtention de l'aimantation d'équilibre soit écoulé, l'amplitude maximum Mp atteinte sera inférieure à Mp_0 . Si l'on répète l'expérience avec des durées de polarisation, différentes, inférieures à t_0 , on constate que Mp augmente en fonction du temps de polarisation selon une courbe exponentielle qui sera, elle, croissante (fig. 9).

L'équation de la courbe, retrouvée à partir des points expérimentaux, permet de connaître T_1 qui est la constante de temps de cette fonction exponentielle.

Amplitude du
signal

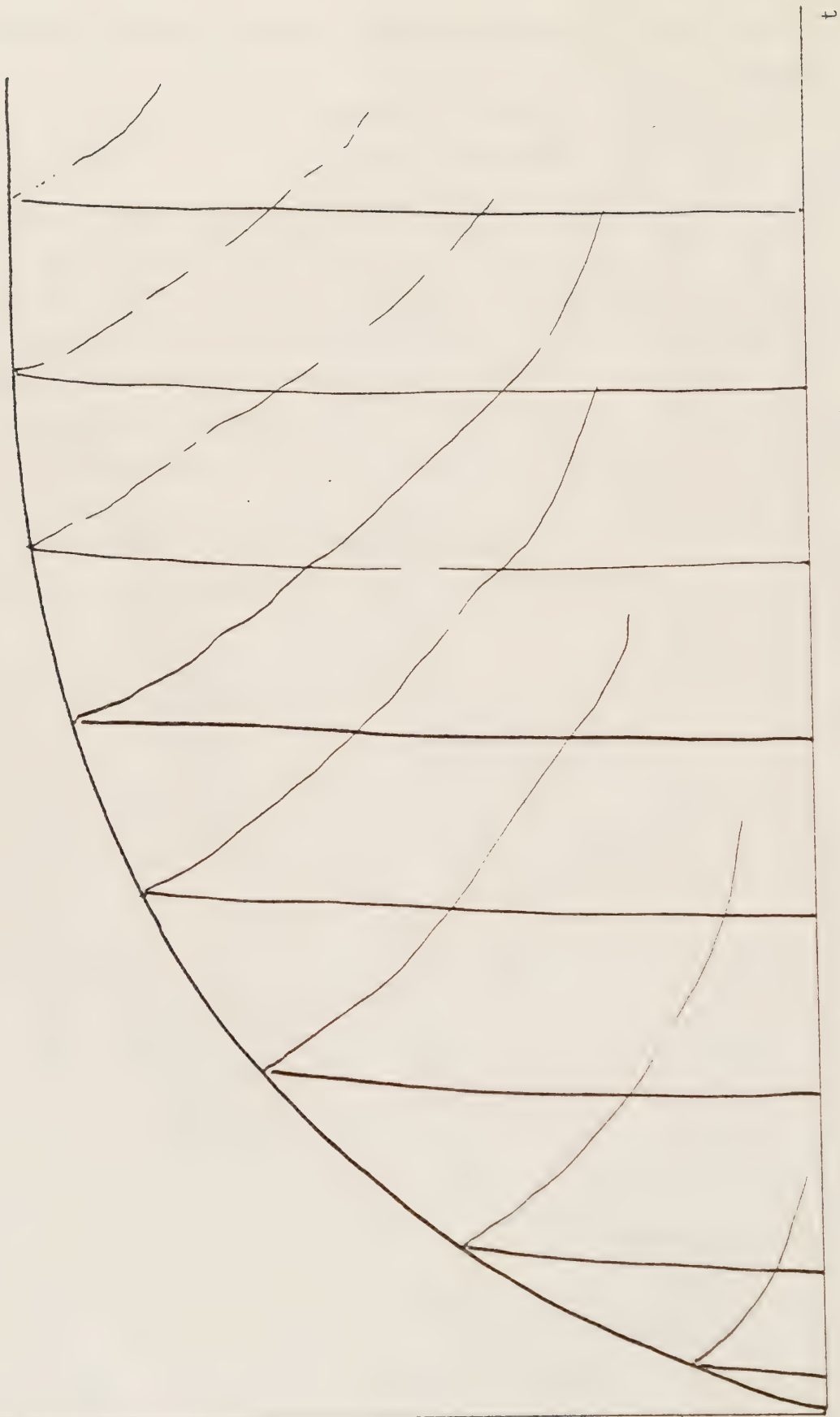


FIG. 9 : COURBE DE I_1

III/ SIGNIFICATION PHYSIQUE DES PARAMETRES MESURES PAR PRECESSION LIBRE [3]

Mp_0 :

Le plus facile à définir est Mp_0 , l'amplitude maximum du signal. Il représente l'aimantation maximum acquise par l'échantillon pendant la période de polarisation. Son intensité dépend de l'intensité du champ polarisant et du nombre de protons polarisés, donc du volume de l'échantillon.

C'est donc une méthode indirecte intéressante pour évaluer le volume d'une collection liquidienne.

T_1 ou temps de relaxation spin-réseau :

T_1 , nous l'avons vu, est déterminé à partir de la courbe reliant l'amplitude de l'aimantation à la durée de la polarisation. Il s'agit d'un coefficient en rapport avec la vitesse de transfert d'énergie entre l'aimantation des spins et les systèmes récepteurs d'énergie du milieu. Pour l'expliquer, il est nécessaire d'étudier les conséquences énergétiques de la polarisation. Dans un premier temps, le champ magnétique polarisant oriente la direction des spins dans sa propre direction mais indifféremment dans le même sens ou dans le sens contraire. Les spins de sens opposé au champ polarisant (ou antiparallèles) possèdent une énergie potentielle supérieure à celle des spins parallèles et sont par conséquent un peu moins nombreux que ceux qui sont parallèles. D'autre part, une impulsion donnée à la fréquence de Larmor suffit à faire passer un dipôle de l'état antiparallèle à l'état parallèle. Passant à un niveau d'énergie inférieur ils restituent de l'énergie au milieu.

Ce phénomène de transition se déroulera d'autant plus rapidement qu'il existe dans le milieu un système vibratoire comportant dans son spectre la fréquence de Larmor. Cette vibration de même fréquence facilitera la transition en emmagasinant l'énergie libérée.

Or dans les liquides il existe un système vibratoire satisfaisant ces conditions : c'est le mouvement Brownien. Il représente l'agitation moléculaire à l'intérieur d'un liquide. Chaque molécule d'eau (donc chaque

Amplitude du
mouvement
Brownien.

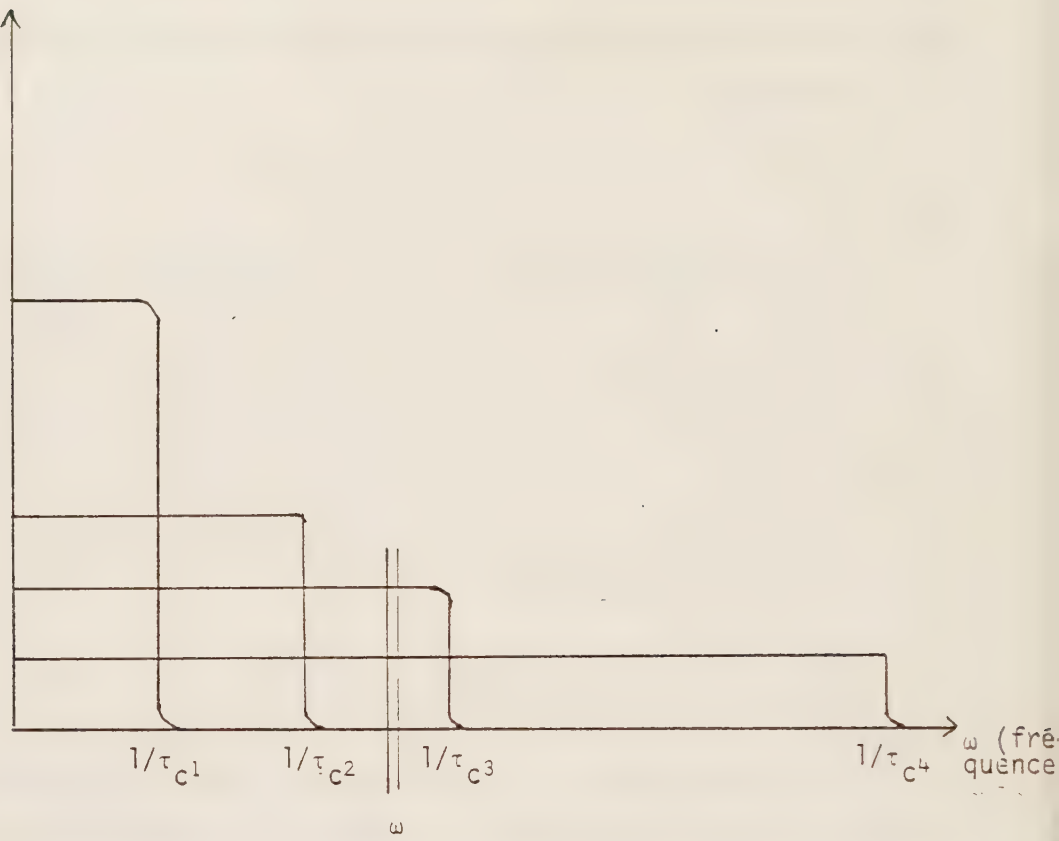


FIG. 10 : DISTRIBUTION DU MOUVEMENT BROWNIEN

Les liquides de temps de corrélation τ_{c1} , τ_{c2} , τ_{c3} , τ_{c4} sont de moins en moins visqueux.
Pour une fréquence de Larmor donnée ω , la vitesse d'échange d'énergie est : importante pour τ_{c3} , plus faible pour τ_{c4} , nulle pour τ_{c1} et τ_{c2} .

proton) effectue un mouvement compliqué (translation + rotation).

Comme il porte un moment magnétique, il crée un champ magnétique oscillant d'amplitude et de fréquence variable au cours du temps.

L'analyse de Fourier permet de préciser l'amplitude et la distribution des fréquences du mouvement Brownien. Dans le cas de l'eau pure, toutes les fréquences sont possibles entre 0 et 10^{12} sec^{-1} avec une égale amplitude.

Cette amplitude moyenne est très faible car un spectre de fréquence considérable est réparti entre un nombre fini de systèmes.

Pour une fréquence de Larmor donnée, la probabilité de trouver dans le mouvement Brownien un système oscillant à la même fréquence est faible. Ceci explique que le transfert d'énergie de l'aimantation des spins au mouvement Brownien est long.

Cette vitesse de transfert est différente selon les caractéristiques du mouvement Brownien du liquide étudié.

Facteurs de variation du mouvement Brownien :

Il est logique de penser qu'il existe une relation entre le mouvement Brownien d'un liquide et sa viscosité.

La viscosité peut être caractérisée par le temps de corrélation (τ_c) des molécules du liquide, c'est-à-dire le temps moyen mis par une molécule pour effectuer une rotation d'un angle appréciable.

Il est démontré que la fréquence maximum du mouvement Brownien est égale à l'inverse du temps de corrélation. Plus un liquide est visqueux plus le τ_c est long, et plus le spectre de fréquences du mouvement Brownien est étroit, et inversement.

Par ailleurs, l'analyse de Fourier indique que l'amplitude du mouvement Brownien, égale pour toutes les fréquences, est inversement proportionnelle à la largeur du spectre. Plus un liquide est visqueux, plus l'amplitude du mouvement Brownien est importante à une fréquence donnée. Cette amplitude déterminant la vitesse de transfert d'énergie, il ressort que T_1 diminue quand la viscosité d'un liquide augmente. Mais lorsque la viscosité atteint un degré tel que $\frac{1}{\tau_c}$ devient inférieur à la fréquence de Larmor, le transfert d'énergie devient difficile, l'amplitude du mouvement Brownien étant alors très faible pour ν_0 : T_1 augmente (fig. 10).

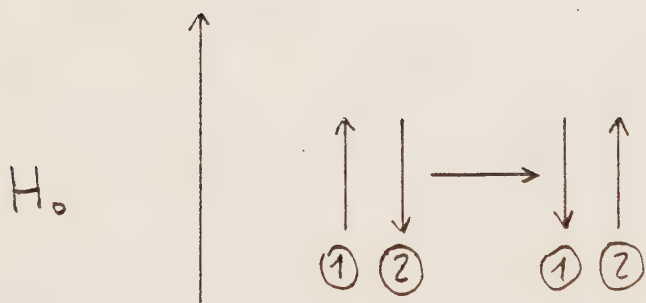


FIG. 11 : COLLISION SPIN - SPIN

T_2 ou temps de relaxation spin - spin :

T_2 est déterminé à partir de la courbe de décroissance de l'aimantation après coupure du champ polarisant. Il représente la vitesse de perte de cohérence de phase de l'ensemble des spins en précession.

Voyons les facteurs susceptibles d'altérer la cohérence de phase :
il y en a deux principaux :

- a) la collision spin-spin;
- b) l'inhomogénéité du champ;

a) La collision spin-spin se définit par l'interaction avec échange d'énergie entre deux spins voisins antiparallèles.

Ainsi, par exemple (fig. 11) :

1 a moins d'énergie que 2

1 et 2 précessent à la même fréquence.

Ils sont donc susceptibles d'échanger de l'énergie entre eux. Un échange d'énergie entre deux spins antiparallèles se traduit par un changement de sens de chacun d'eux.

1 acquiert de l'énergie et devient antiparallèle au champ H_0 .

2 donne de l'énergie à 1 et devient parallèle.

L'énergie totale accumulée par 1 et 2 ensemble n'a pas changé.

La durée de vie des spins dans l'état 1 ou 2 a diminué d'où perte de la cohérence de phase.

b) L'inhomogénéité du champ :

Dès l'arrêt de la polarisation, les spins sont soumis au champ magnétique terrestre qui détermine la fréquence de Larmor : $\omega_0 = \gamma H_T$.

En fait, chaque groupe de noyaux, localisé autour d'un point donné est soumis à la valeur du champ H_0 en ce point - valeur qui peut varier d'un point à l'autre si le champ est inhomogène. Donc, en chaque point la fréquence de Larmor a une valeur légèrement différente et ces vitesses différentes de pulsation des noyaux de l'ensemble de l'échantillon amortissent plus rapidement le signal.

IV/ FACTEURS DE VARIATION DE T_1 ET T_2 [4]

A - La viscosité

1) Explication moléculaire de la viscosité

Intuitivement, nous savons qu'une forte teneur en grosses molécules ou en cellules en suspension donne un aspect sirupeux à un liquide.

Essayons d'expliquer ce phénomène au niveau moléculaire.

Les grosses molécules dissoutes ou portées par des cellules en suspension fixent à leur surface un certain nombre de molécules d'eau. Ces molécules d'eau, agglutinées en quelque sorte, n'auront plus la même mobilité que leurs homologues situées à distance des grosses molécules. Le temps de corrélation (τ_c) des grosses molécules étant plus long que celui des molécules d'eau libres, le τ_c des molécules d'eau fixées le sera aussi. Au vu de cette donnée, on pourrait penser qu'une solution de grosses molécules est caractérisée par deux temps de corrélation : un bref correspondant aux molécules d'eau libres, un autre plus long correspondant aux molécules d'eau liées. Il résulterait de ceci deux valeurs de T_1 différentes. Or les données expérimentales n'en retrouvent qu'une. Cette valeur de T_1 est intermédiaire entre le T_1 de l'eau et le T_1 d'une solution très riche en protéines (où le τ_c de l'eau serait égal à celui des protéines).

Ceci est expliqué par le fait que l'échange des molécules d'eau est très rapide entre les deux phases : les molécules d'eau liées sont très rapidement remplacées par des molécules d'eau libres, et le T_1 qui entre en ligne de compte est le T_1 moyen.

Il était nécessaire de montrer comment des macro-molécules dissoutes en contact avec un nombre limité de molécules d'eau parviennent à retentir sur la mobilité (donc sur le temps de relaxation) de l'ensemble des molécules d'eau de la solution.

2) Effet relatif de la viscosité sur T_1 et T_2

Une étude précise de l'influence de la viscosité sur les temps de relaxation a été faite par Bloembergen, qui a utilisé de la glycérine

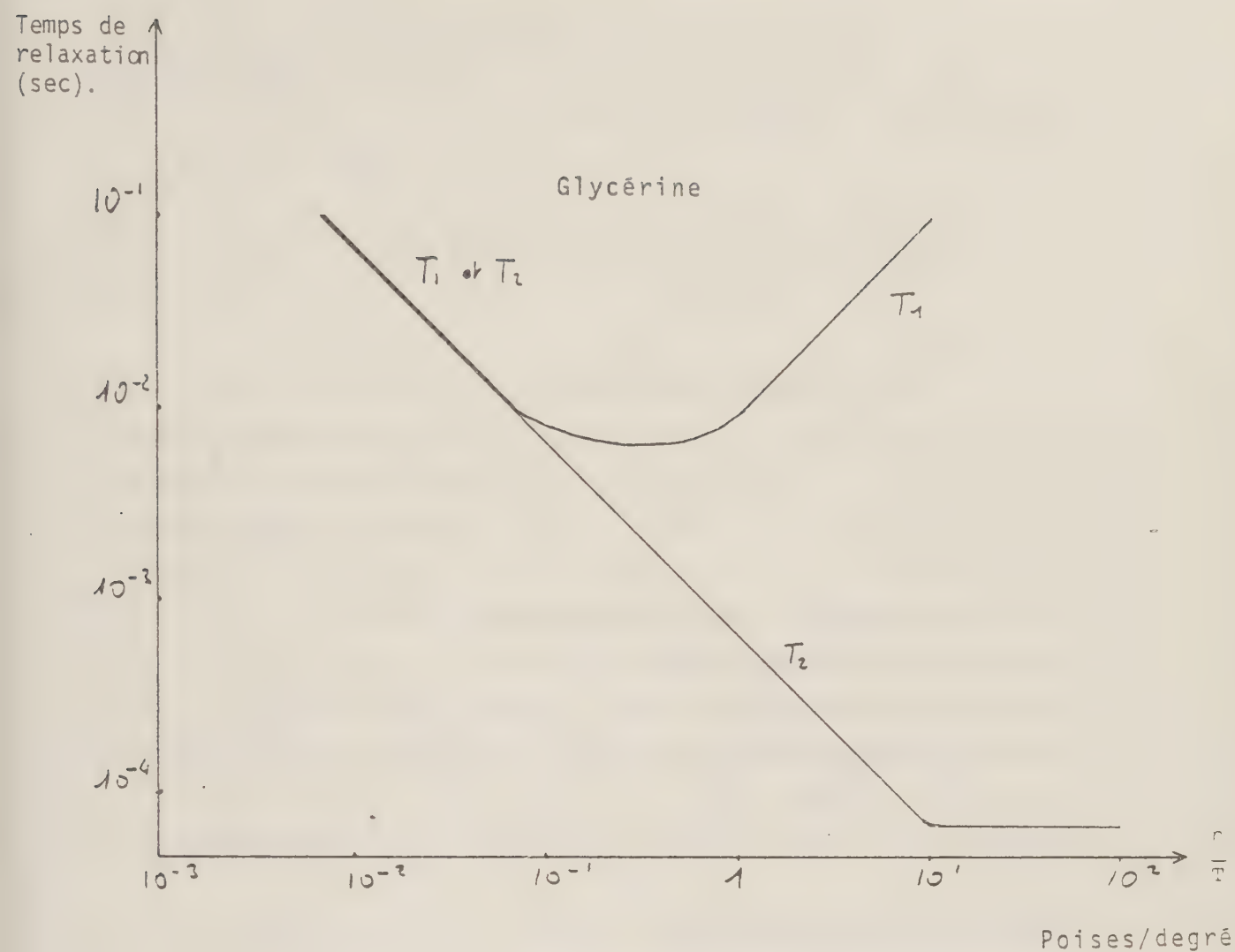


FIG. 12 : COURBE DE BLOEMBERGEN

Cette courbe montre l'influence de la viscosité sur les temps de relaxation.

à des températures comprises entre + 60 et - 35°C.

La courbe reliant les temps de relaxation au rapport viscosité/Température η (poises/T(degrés K) est donnée (fig. 12).

Deux parties de la courbe sont à distinguer de gauche à droite :

- a) jusqu'à $\frac{\eta}{T} = 10^{-1}$ la viscosité entraîne une diminution simultanée de T_1 et T_2 .
- b) après $\frac{\eta}{T} = 10^{-1}$, T_1 augmente alors que T_2 diminue jusqu'à une valeur asymptotique.

Ceci est interprétable au vu de l'influence de la viscosité sur le mouvement Brownien. L'augmentation de la viscosité diminue le spectre de fréquences du mouvement Brownien tout en augmentant son amplitude moyenne. Quand la viscosité augmente jusqu'à ce que le τ_c qui lui correspond atteigne l'inverse de la fréquence de Larmor $\frac{1}{\omega_0}$ l'amplitude du mouvement Brownien augmente.

L'échange d'énergie est plus rapide, T_1 et T_2 sont diminués. Quand la viscosité augmente au delà de $\tau_c = \frac{1}{\omega_0}$, l'amplitude du mouvement Brownien diminue, l'échange d'énergie se ralentit. T_1 augmente, alors que T_2 continue de baisser.

B - Action du paramagnétisme

1) Définition du paramagnétisme :

Les substances paramagnétiques sont les substances porteuses d'au moins un électron non apparié, lequel possède un moment magnétique non neutralisé par un électron homologue. Certains ions, les radicaux libres sont doués de cette propriété, mais certains plus que d'autres : l'ion Fe^{+++} par exemple. De même des substances colorées (dérivées de la bilirubine par exemple) sont porteuses d'un électron libre, donc sont paramagnétiques.

De multiples essais effectués montrent que sur des liquides biologiques, dont nous nous occuperons, seul l'ion Fe^{+++} a un retentissement appréciable sur T_1 et T_2 . Les autres substances paramagnétiques (substances colorées) ont un effet négligeable soit parce que trop peu paramagnétiques, soit parce que trop peu concentrées.

Ainsi, pour le liquide amniotique, l'effet paramagnétique de la bilirubine, et celui du méconium sont négligeables. Par contre pour le sang, de faibles quantités de méthémoglobine modifient appréciablement les temps de relaxation.

Notons aussi l'importance de la configuration spatiale de la molécule paramagnétique : l'effet est d'autant plus important que le site paramagnétique est à la périphérie de la molécule.

2) Effet du paramagnétisme sur les temps de relaxation

Cet effet s'exerce à la fois sur T_1 et T_2 en augmentant l'énergie mobilisée par le mouvement Brownien, et en perturbant l'homogénéité du champ magnétique local.

Nous avons vu l'influence de la viscosité et du paramagnétisme sur les temps de relaxation. Il s'agit là de variations liées à des propriétés intrinsèques des liquides testés. D'autres facteurs interviennent sur la relaxation observée, qui sont liés aux circonstances expérimentales.

C - La température

La température a sur un liquide, l'effet inverse de la viscosité, elle élargit le spectre du mouvement Brownien en diminuant son amplitude. Autrement dit, l'effet d'une diminution de la température sera de raccourcir les deux temps de relaxation jusqu'à la valeur où T_1 augmente et T_2 continue de diminuer jusqu'à sa valeur asymptotique.

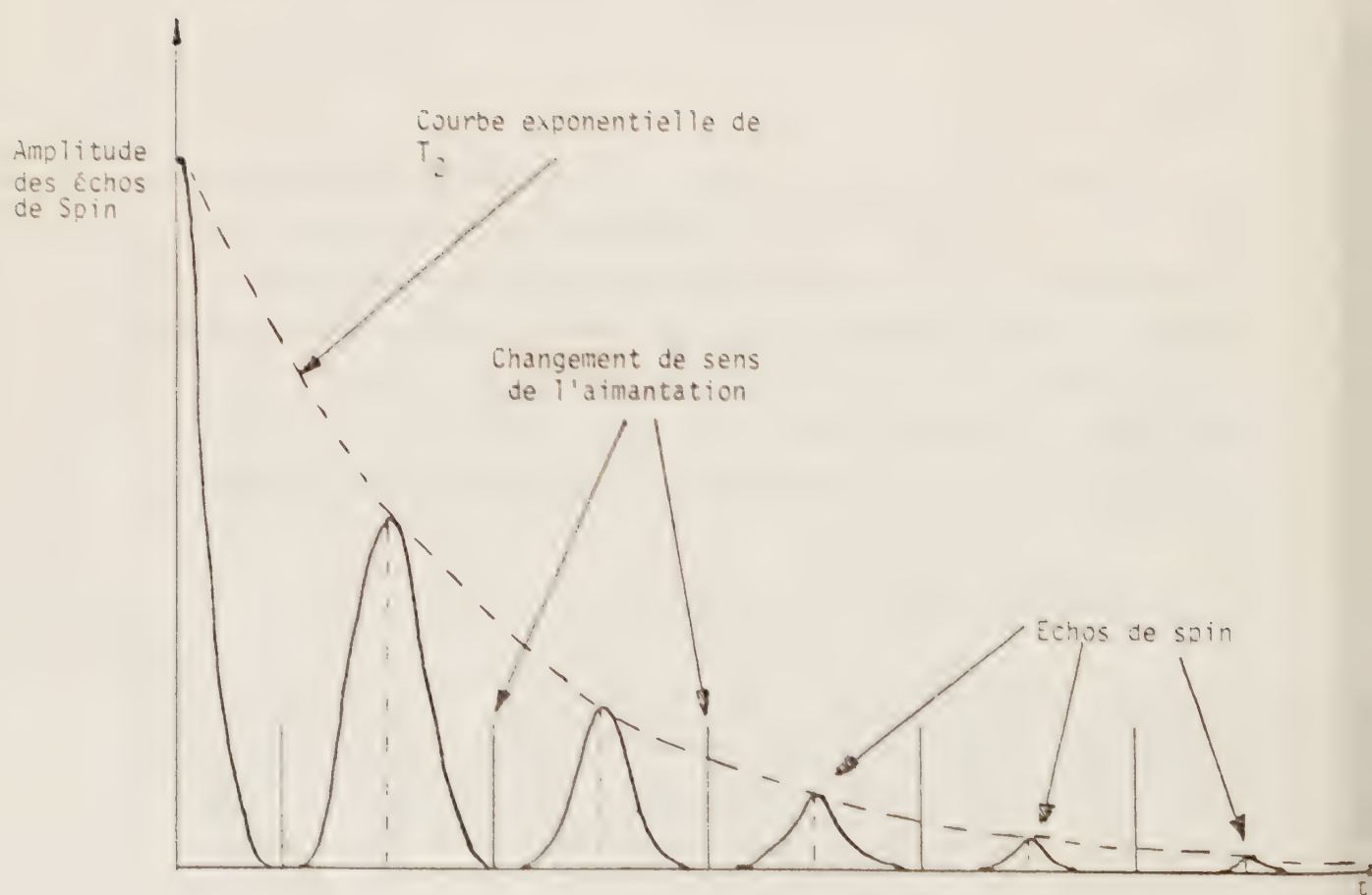
Nous sommes donc ramenés à la figure 12.

D'où l'intérêt de faire les expériences à une température constante.

D - L'inhomogénéité du champ magnétique

Cette inhomogénéité a le même effet sur les temps de relaxation que celle qui est liée à l'environnement atomique : abaissement de T_2 . Mais il s'agit là d'un effet parasite qu'il est possible de neutraliser par un artifice technique : la production d'échos de spins. Cette technique permet de rétablir périodiquement la cohérence de phase en modifiant périodiquement le sens de l'aimantation nucléaire. Le genre

FIG. 13 : COURBE D'ÉCHOS DE SPIN



de courbe obtenue est donné par la figure 13. Les échos de spin ne modifient pas la vraie valeur de T_2 , liée à la dynamique du milieu ; en d'autres termes, ils suppriment un parasitage tout en n'altérant pas la valeur du T_2 qui est due à la composition du liquide testé. Signalons qu'en utilisant le champ magnétique terrestre dans une zone où celui-ci n'est pas perturbé par des installations électriques, l'homogénéité du champ de relaxation est suffisante pour ne pas altérer les temps de relaxation mesurés.

E - L'intensité du champ polarisant

Elle intervient également sur les temps de relaxation. L'augmentation du champ augmente les temps de relaxation. Si cet effet est faible sur T_2 , il est plus important sur T_1 dans les solutions de protéines: L'augmentation de l'intensité du champ polarisant a pour effet d'écarter les valeurs de T_1 et T_2 pour un même liquide. La zone de transition est évidemment celle qui correspond à $\tau_c = \frac{1}{\omega_0}$.

V/ CAS DES MILIEUX INHOMOGENES

A - Définition

Nous entendons par milieux inhomogènes, des solutions, des suspensions, voire des tissus organiques comportant plusieurs phases aqueuses. A chacune de ces phases correspond une viscosité, donc un temps de corrélation, et des temps de relaxation propres. D'autre part la vitesse d'échange des molécules d'eau entre ces différentes phases est, soit très faible, soit inexistante.

B - Intérêt de l'étude des milieux inhomogènes

Des échantillons de liquides biologiques testés in vitro se comportent en général comme des milieux homogènes : Ils ne donnent qu'une seule valeur des temps de relaxation qui est la valeur moyenne des différentes phases aqueuses. Ceci parce que les échanges sont rapides entre les différentes phases. Par contre si un liquide contient une substance qui adsorbe (c'est-à-dire fixe de façon permanente) des molécules d'eau, ce liquide se comportera comme un milieu inhomogène (tel est le cas d'une suspension de gel de silice).

De même, lorsqu'un organe ou un organisme est testé en précession libre, des signaux correspondant à plusieurs phases liquidiennes sont reçus (liquide intra, extra cellulaire, collections liquidiennes).

Entre ces phases, les échanges sont très lents ou nuls.

Il est intéressant à ce titre de voir ce que donne le signal dû à la relaxation d'un milieu inhomogène.

C - Analyse du signal obtenu

La courbe de relaxation d'un liquide homogène donnant le T_2 est, nous l'avons vu, une exponentielle décroissante. Une des manières de calculer T_2 consiste à reporter les points de cette courbe en coordonnées semi-logarithmiques. La courbe devient une droite dont la pente représente T_2 .

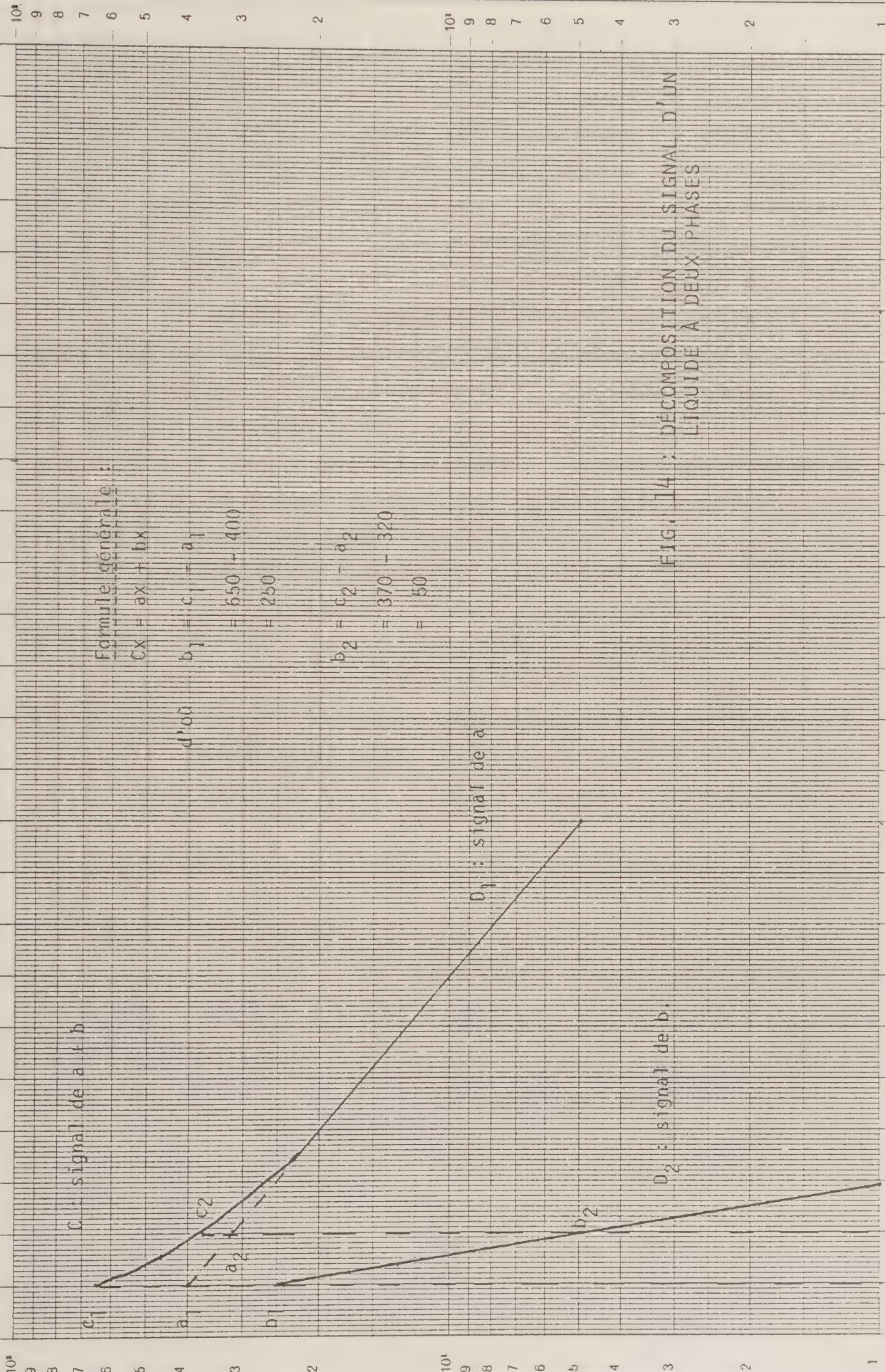


FIG. 14 : DÉCOMPOSITION DU SIGNAL D'UN LIQUIDE À DEUX PHASES

Quand le liquide testé comporte deux phases aqueuses (soit a et b), entre lesquelles l'échange des molécules d'eau est lent, l'aspect de la courbe de relaxation est différent. Surtout son aspect en coordonnées logarithmiques n'est plus celui d'une droite. Il comporte deux parties [5] :

- Une première partie incurvée,
- Une seconde partie droite.

La partie droite représente le signal d'une phase aqueuse (soit a). La partie incurvée représente la superposition des signaux des deux phases aqueuses (fig. 14).

Pour retrouver le signal de la phase aqueuse (b), il faut effectuer la transformation suivante : prolonger la droite (signal de a) jusqu'à l'axe des ordonnées, et soustraire pour chaque point de la partie incurvée, l'ordonnée du point de même abscisse du prolongement de la droite. Cette transformation ponctuelle donne une seconde droite qui représente le signal de la seconde phase aqueuse.

Des deux droites obtenues, nous pouvons retrouver le T_2 et l'amplitude du signal correspondant à chaque phase aqueuse.

La courbe de T_1 d'un milieu inhomogène se décompose de la même manière en deux droites, en coordonnées semi-logarithmiques.

La précession libre permet donc, pour un milieu inhomogène à deux phases, de déterminer :

- les temps de relaxation T_1 et T_2 caractérisant chacune des deux phases,
- l'amplitude de chaque signal permettant de connaître les volumes liquides correspondant à chaque phase.

De même, pour des milieux inhomogènes comportant plus de deux phases, il est possible de déterminer T_1 , T_2 et M_0 correspondant à chaque phase. Des méthodes de transformation plus complexes permettent d'y parvenir [6].

VI/ VALEURS DE T_1 ET T_2 DE QUELQUES LIQUIDES MODELES

Nous avons vu ce que représentent physiquement les temps de relaxation, quels sont les facteurs susceptibles de les faire varier. Avant de passer à l'application au liquide amniotique, il nous a semblé utile de présenter l'étude de certains liquides modèles par la précession libre.

Nous avons choisi soit des solutions simples, soit des suspensions d'éléments plus complexes (sang, méconium) à concentrations croissantes. Ceci permettra de montrer l'effet de tel ou tel élément ajouté à l'eau, sur les temps de relaxation.

Nous espérons permettre ainsi une meilleure compréhension des résultats retrouvés sur les liquides amniotiques en montrant l'action spécifique de quelques constituants, et en outre donner des points de repère, en montrant les résultats de quelques liquides connus.

Eau pure $T_1 = T_2 = 3,6 \text{ sec. à } 20^\circ$

Eau naturelle : qui contient en plus du Deuterium (D_1^2), de l'oxygène $^{17}_8O$, de l'oxygène dissout :

$T_2 = 2,5 \text{ sec.}$

$T_1 = 3,4 \text{ sec.}$

Sérum salé isotonique $9^\circ/00$

$T_1 = 2,5 \text{ S.} \quad T_2 = 1,85 \text{ S.}$

Les mesures ci-dessous ont été effectuées en champ faible [7] :

Sang de boeuf :

plasma	$T_1 = 480 \text{ millisecondes (ms)}$ $T_2 = 200 \text{ ms}$
globules rouges	$T_2 = 45 \text{ ms}$
Sang total	$T_1 = 300 \text{ ms}$ $T_2 = 107 \text{ ms}$
Sang humain	$T_2 = 140 \text{ ms}$ $T_1 = 250 \text{ ms}$

FIG. 15 : VARIATION DE $\bar{I}_1$ EN FONCTION DE LA
CONCENTRATION DE MÉCONIUM



Ces quelques valeurs montrent quels éléments sont susceptibles de diminuer les temps de relaxation d'un liquide.

Dans un ordre décroissant, ce sont :

- les milieux cellulaires ;
- les grosses molécules ;
- les petites molécules.

Ces valeurs permettent également, à partir d'un T_2 donné, d'évaluer la dynamique du liquide en question :

Un T_2 supérieur à 1,5 sec. suggère une solution de petites molécules.

Un T_2 voisin de 0,5 sec. est celui d'une solution concentrée de protéines.

Un T_2 inférieur à 0,05 sec. révèle un liquide intra cellulaire.

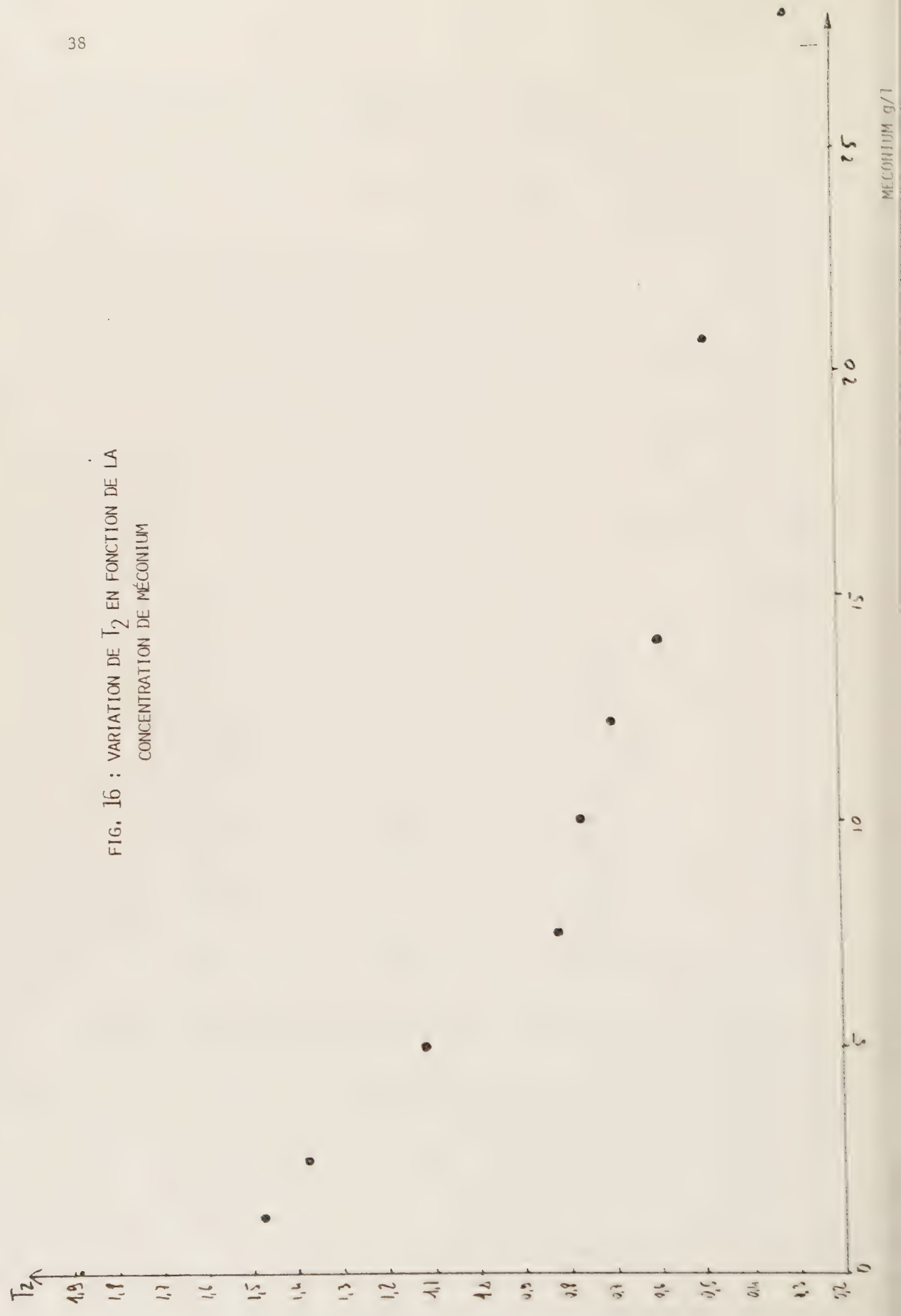
Voyons l'effet d'une concentration croissante de méconium dans du sérum isotonique (fig. 15 et 16) :

Méconium	T_2	T_1	T_1/T_2
0	1,89	2,54	1,34
1,25 g/l	1,48	2,95	1,99
2,5	1,38	2,6	1,88
5	1,12	2,07	1,84
7,5	0,820	1,63	1,98
10,2	0,770	1,56	2,02
12,2	0,700	1,35	1,92
14	0,595	1	1,68
20,7	0,490	0,860	1,75
28	0,300	0,582	1,94

Ces données nous seront utiles pour interpréter les temps de relaxation des liquides méconiaux.

De même des concentration croissantes de sang, ont pour effet de diminuer les T_1 et T_2 (fig.17 et 18):

FIG. 16 : VARIATION DE T_2 EN FONCTION DE LA
CONCENTRATION DE MÉCONIUM



cm^3 de sang/100 ml	T_1	T_2	T_1/T_2
0	2,74	1,87	1,47
1	2,60	1,65	1,58
1,48	2,64	1,56	1,69
1,86	2,61	1,50	1,74
2,81	2,40	1,40	1,71
3,25	2,33	1,30	1,79
4,76	2,09	1,20	1,74
5,66	2,05	1,10	1,86
6,54	1,70	1,05	1,62
7,41	1,65	1,03	1,60
9,09	1,47	0,88	1,67

A quantité égale, l'effet du sang est inférieur à celui du méconium.

Par ailleurs, le sang augmente le rapport T_1/T_2 de façon moins nette que le méconium.

FIG. 17 : VARIATION DE T_1 EN FONCTION DE LA
CONCENTRATION DE SANG

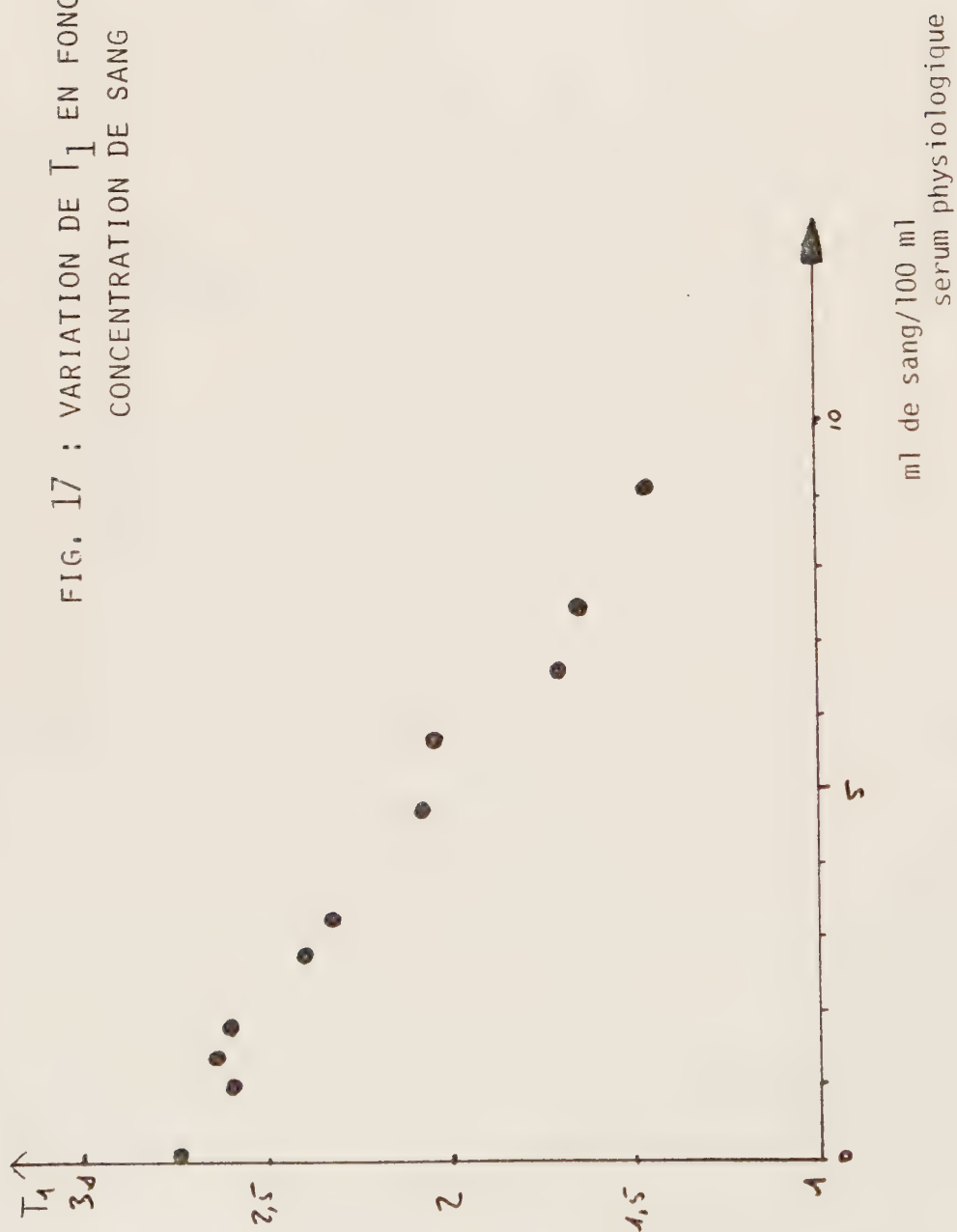
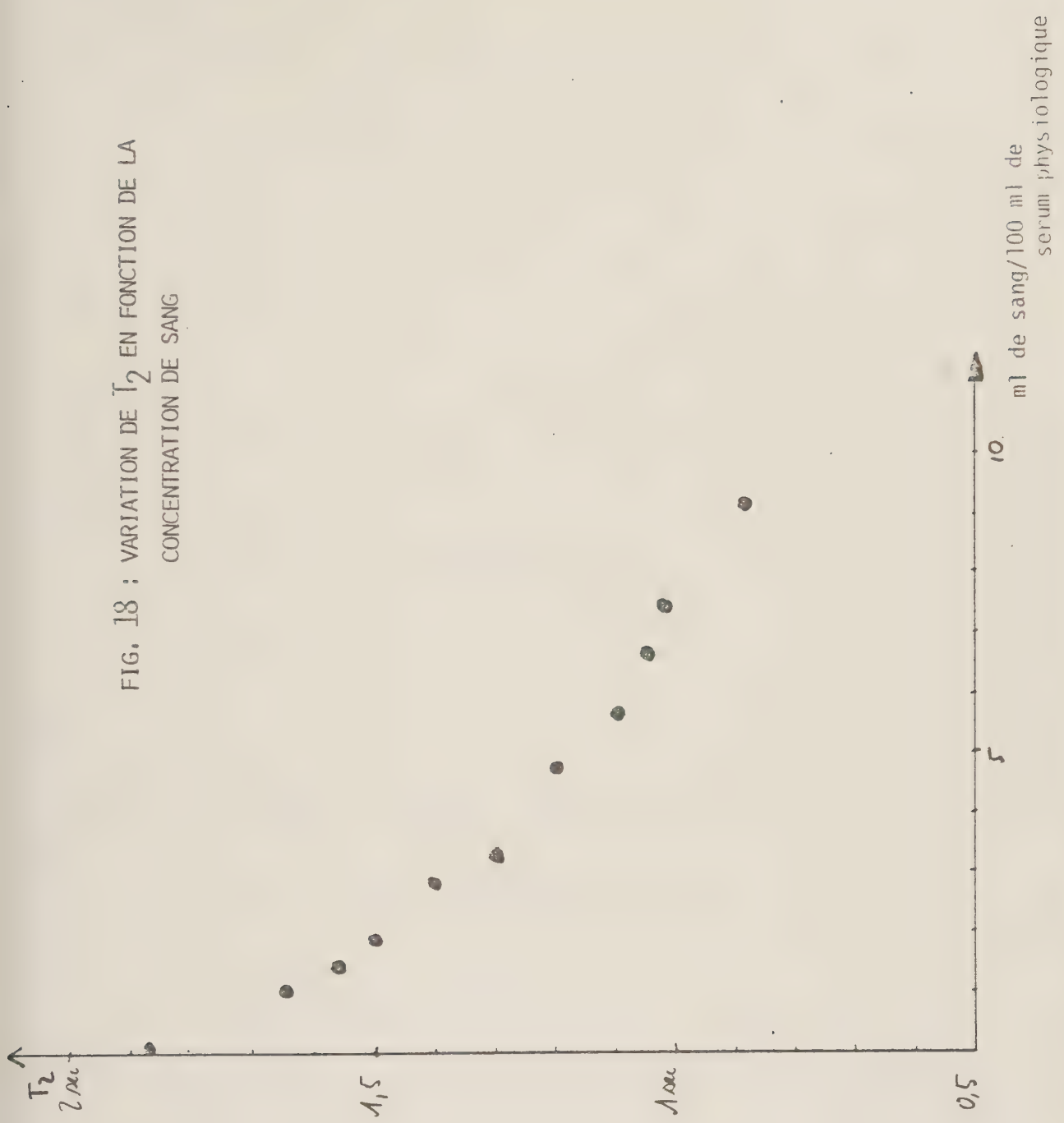


FIG. 18 : VARIATION DE T_2 EN FONCTION DE LA
CONCENTRATION DE SANG



DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE DU LIQUIDE AMNIOTIQUE IN VITRO

PAR LA PRÉCESSION LIBRE

Comme nous l'avons vu, plusieurs facteurs sont susceptibles de faire varier T_1 et T_2 .

La composition du liquide amniotique est complexe : elle fait intervenir plusieurs types de cellules et de solutés. Il sera donc impossible de rattacher les variations des temps de relaxation à tel soluté ou à tel type cellulaire en suspension.

Par contre si nous nous limitons à la distinction des différentes catégories de liquide amniotique, il devient possible d'utiliser les variations de T_1 et de T_2 comme critère de discrimination.

Les liquides amniotiques de chaque catégorie possèdent en commun certaines caractéristiques dynamiques ou chimiques ayant un effet sur T_1 et T_2 .

Définissons ces caractéristiques communes à chaque catégorie.

I/ CARACTERISTIQUES CYTO CHIMIQUES DES DIFFERENTES CATEGORIES DE LIQUIDE AMNIOTIQUES

A - Les Liquides Normaux :

Ils sont caractérisés par leur aspect, le plus souvent citrin, quelque fois lactescent.

Leur quantité est de 0,5 à 1 litre à terme, donc largement supérieure au minimum accessible à la précession libre.

- La concentration des cellules en suspension est variable. De 10 à 500/mm³ au dernier trimestre. Ce taux augmente avec l'âge gestationnel.
- La concentration en protéines est variable. De 3g/l à 2g/l au dernier trimestre. Ce taux diminue avec l'âge gestationnel.
- L'osmolarité est voisine de 270 - 280.
- Le taux lipidique du surnageant du L.A centrifugé est de 0,5 g/l. Mais des quantités très supérieures peuvent être fixées sur les cellules en suspension donnant l'aspect lactescent au liquide.

Au total, la composition chimique des L.A normaux est très variable.

B - Liquides Meconiaux :

Ceux-ci contiennent en plus des constituants normaux, du méconium. Cette substance est de nature légèrement différente suivant l'âge de la grossesse, voire la pathologie foetale. Outre les protéines, elle est caractérisée par certains constituants :

- des mucopolysaccharides (M.P.S.)
- des mucoprotéines
- des phospholipides
- des pigments biliaires

Ces substances de gros poids moléculaire ont un effet sur la viscosité du L.A.

C - L'Hydramnios :

Dans ce cas, le volume de L.A. est plus important, les constituants sont les mêmes mais plus dilués. La viscosité est donc inférieure à celle des L.A normaux.

D - Liquides Hématiques :

Dans ce cas, aux composantes du L.A, s'ajoutent les globules et les grosses molécules du sang qui augmentent la viscosité.

II/ CONFRONTATION DES TEMPS DE RELAXATION AVEC L'ANALYSE CYTOCHIMIQUE DE QUELQUES L.A. [8]

Les liquides ont été prélevés soit par amniocentèse, soit au cours d'accouchement ou de césarienne.

Il nous a semblé intéressant de demander dans quelques cas l'analyse chimique des liquides pour voir s'il existait une relation entre les temps de relaxation trouvés et les taux des substances dissoutes.

Nous reproduisons le résultat de l'analyse chimique avec pour chaque liquide, les temps de relaxation correspondants.

Ces liquides analysés correspondent à deux catégories : liquides normaux, et liquides méconiaux. Pour certains liquides, la quantité prélevée étant insuffisante, (inférieure à 15cc) ; il n'a pas été possible d'en évaluer le T_1 .

A - Les Liquides Normaux (13 échantillons)

Nous les présentons dans l'ordre des T_2 croissants.

1,28 - 1,64 sec.

Echantillon No 19 (10 cm³)

Aspect : jaune pâle très trouble - Culot cellulaire très riche.

Protéines totales(g/l) : 3

Créatinine (mg/l) : 28

Chlore (mEq/l) : 107

HCO₃ - (mEq/l) : 13,5

Potassium (mEq/l) : 3,8

Sodium (mEq/l) : 127

Urée (g/l) : 0,41

Glucose (g/l) : 0,27

Cellules oranges : 66% + globules extra-cellulaires

T_2 = 1,28 sec.

Echantillon No 12

Aspect : blanchâtre. Après centrifugation, culot cellulaire très riche.

Protéines totales (g/l)	:	2
Créatinine (mg/l)	:	23
Chlore (mEq/l)	:	109
HCO ₃ - (mEq/l)	:	13
Potassium (mEq/l)	:	4,2
Sodium (mEq/l)	:	126
Urée (g/l)	:	0,39
Glucose (g/l)	:	0,30
Cellules oranges	:	90%

$T_2 = 1,32 \text{ sec.}$

Echantillon No 4

Aspect : jaune pâle, trouble. Après centrifugation, culot cellulaire riche.

Protéines totales (g/l)	:	2,50
Urée (g/l)	:	0,39
Glucose (g/l)	:	0,40
Créatinine (mg/l)	:	22
Cl (mEq/l)	:	99
HCO ₃ (mEq/l)	:	16
K (mEq/l)	:	4,3
Na (mEq/l)	:	120

$T_2 = 1,35 \text{ sec.}$

Echantillon No 8

Aspect : blanc trouble. Après centrifugation, culot cellulaire important.

Protéines totales (g/l)	:	1
Créatinine (mg/l)	:	19
Acide urique (mg/l)	:	98
Chlore (mEq/l)	:	119
HCO ₃ (mEq/l)	:	14
Potassium (mEq/l)	:	4,6
Sodium (mEq/l)	:	127
Urée (g/l)	:	0,23
Glucose (g/l)	:	0,20
Densité	:	1,003

$T_1 = 1,88 \text{ sec.}$

$T_2 = 1,35 \text{ sec.}$

Echantillon No 6

Aspect : blanchâtre, très trouble. Après centrifugation, culot cellulaire légèrement hémétique.

Protéines totales (g/l):	2
Créatinine (mg/l)	: 14,5
Acide urique (mg/l)	: 106
Chlore (mEq/l)	: 108
HCO ₃ - (mEq/l)	: 15,5
Potassium (mEq/l)	: 3,5
Sodium (mEq/l)	: 122
Urée (g/l)	: 0,33
Glucose (g/l)	: 0,15
Densité	: 1,002

$T_1 = 1,64$ sec.

$T_2 = 1,36$ sec.

Echantillon No 18 (10 cm³)

Aspect : jaune pâle, trouble. Présence de lanugo.

Protéines totales (g/l):	3
Créatinine (mg/l)	: 27,5
Chlore (mEq/l)	: 106
HCO ₃ - (mEq/l)	: 19
Potassium (mEq/l)	: 4
Sodium (mEq/l)	: 132
Urée (g/l)	: 0,67
Glucose (g/l)	: 0,82
Cellules oranges	: 7%

$T_2 = 1,45$ sec.

Echantillon No 28

Aspect : jaune clair, légèrement trouble.
Culot sans hématies.

Protéines totales (g/l):	2
Alpha-foeto-protéine (mg%):	2,0
Créatinine (mg/l)	: 7,5
Chlore (mEq/l)	: 110
HCO ₃ - (mEq/l)	: 17
Potassium (mEq/l)	: 3,3
Sodium (mEq/l)	: 131
Urée (g/l)	: 0,15
Glucose (g/l)	: 0,42

$T_2 = 1,48$ sec.

Echantillon No 3Aspect : jaune pâle trouble.

Protéines totales (g/l):	3
Urée (g/l)	: 1,35
Glucose (g/l)	: 0,46
Créatinine (mg/l)	: 32
Cl (mEq/l)	: 88
HCO ₃ - (mEq/l)	: 11
K (mEq/l)	: 4,6
Na (mEq/l)	: 111

 $T_2 = 1,5 \text{ sec.}$

Echantillon No 22 (qqcc)Aspect : jaune pâle trouble. Présence de lanugo. Culot cellulaire assez riche.

Protéines totales (g/l):	2,50
Créatinine (mg/l)	: 20,5
Chlore (mEq/l)	: 107
HCO ₃ - (mEq/l)	: 14
Potassium (mEq/l)	: 4,3
Sodium (mEq/l)	: 126
Urée (g/l)	: 0,36
Glucose (g/l)	: 0,40
Cellules oranges	: 8%

 $T_2 = 1,55 \text{ sec.}$

Echantillon No 14 (300 cm³)Aspect : citrin trouble. Culot cellulaire assez riche

Protéines totales (g/l):	2,50
Créatinine (mg/l)	: 14,5
Chlore (mEq/l)	: 111
HCO ₃ - (mEq/l)	: 18,5
Potassium (mEq/l)	: 4,1
Sodium (mEq/l)	: 132
Urée (g/l)	: 0,26
Glucose (g/l)	: 0,27
Cellules oranges	: 2%

 $T_1 = 2,02 \text{ sec.}$ $T_2 = 1,57 \text{ sec.}$

Echantillon No 24Aspect : blanchâtre trouble. Présence de lanugo.

Protéines totales (g/l):	2
Créatinine (mg/l)	: 17,5
Chlore (mEq/l)	: 103
HCO ₃ - (mEq/l)	: 17,5
Potassium (mEq/l)	: 3,6
Sodium (mEq/l)	: 123
Urée (g/l)	: 0,38
Glucose (g/l)	: 0,25
Cellules oranges	: 6%

 $T_1 = 2,07$ sec. $T_2 = 1,63$ sec.

Echantillon No 10Aspect : jaune pâle trouble. Culot cellulaire pauvre.

Protéines totales (g/l):	2
Urée (g/l)	: 0,20
Glucose (g/l)	: 0,57
Créatinine (mg/l)	: 15
Acide urique (mg/l)	: 63
Cl (mEq/l)	: 114
HCO ₃ - (mEq/l)	: 17
K (mEq/l)	: 3,8
Na (mEq/l)	: 135

 $T_2 = 1,64$ sec.

Les concentrations de solutés varient dans des limites trop étroites pour être discernables par les temps de relaxation.

Les liquides très riches en cellules ont des T_2 un peu plus bas que les autres. Les cellules n'ayant pas été numérées, il n'est pas possible d'établir formellement cette relation.

B - Les Liquides Méconiaux (3 échantillons)

Présentés dans l'ordre des T_2 croissants.

0,9 - 1,2 sec.

Echantillon No 9

Aspect : méconial, brun verdâtre. Index méconial = 0,96

Protéines totales (g/l):	2
Créatinine (mg/l) :	17
Acide urique (mg/l) :	143
Chlore (mEq/l) :	101
HCO ₃ - (mEq/l) :	9
Potassium (mEq/l) :	5
Sodium (mEq/l) :	125
Urée (g/l) :	0,34
Glucose (g/l) :	0,40
Cellules oranges :	1007

T_1 = 1,85 sec.

T_2 = 1,2 sec.

Echantillon No 1

Aspect : jaune trouble ; présence de lanugo. Après centrifugation, culot cellulaire surnageant jaune pâle.

Protéines totales (g/l):	2,50
Urée (g/l) :	0,51
Glucose (g/l) :	0,93
Créatinine (mg/l) :	20
Cl (mEq/l) :	112
HCO ₃ - (mEq/l) :	16,5
K (mEq/l) :	4,4
Na (mEq/l) :	135

T_1 = 1,87 sec.

T_2 = 1,22 sec.

Echantillon No 7

Aspect : brun verdâtre, méconial. Index méconial = 1

Protéines totales (g/l):	3
Créatinine (mg/l)	17
Acide urique (mg/l)	89
Chlore (mEq/l)	104
HCO ₃ - (mEq/l)	13
Potassium (mEq/l)	4,5
Sodium (mEq/l)	129
Urée (g/l)	0,27
Glucose (g/l)	0,12
Densité	1,005

$T_1 = 1,7 \text{ sec.}$

$T_2 = 0,9 \text{ sec.}$

Là non plus, il n'est pas possible d'établir une relation entre la composition cyto chimique et la valeur des temps de relaxation.

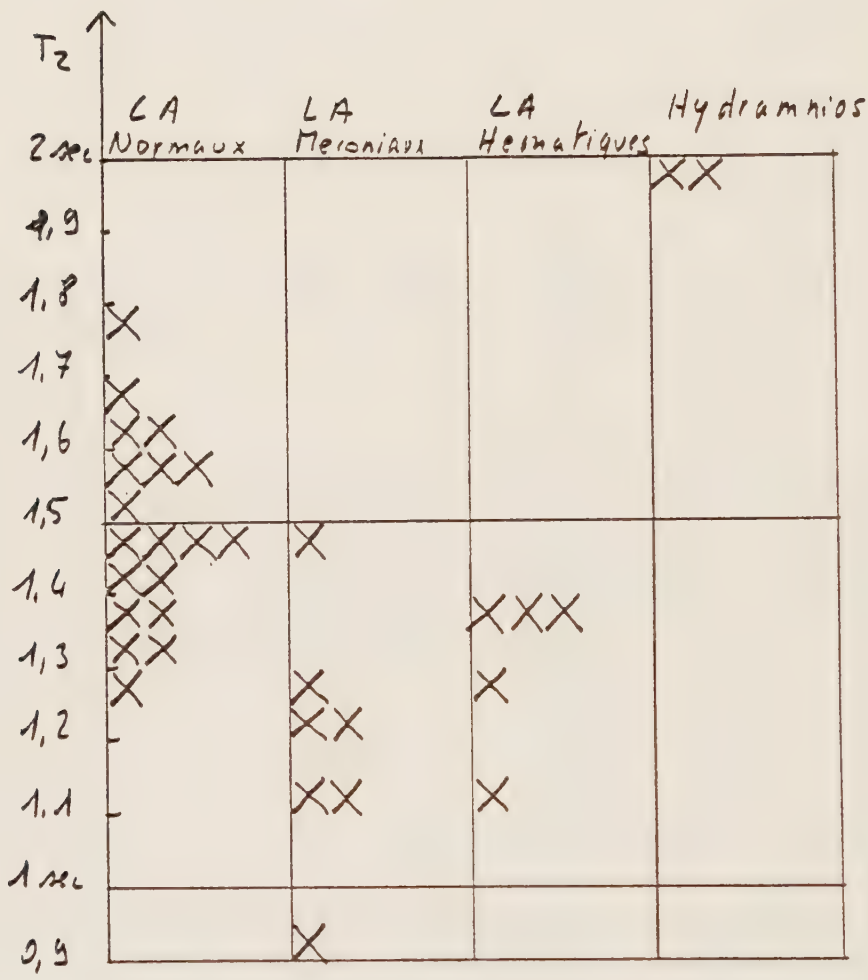
Ces quelques résultats montrent toutefois que les temps de relaxation des L.A normaux sont plus longs que ceux des L.A méconiaux. Ceci va être confirmé par l'étude d'autres échantillons pour lesquels nous n'avons pas demandé d'analyse cyto chimique.

III/ RESULTATS OBTENUS SUR L'ENSEMBLE DES ECHANTILLONS

n ^o d'échan- tillon	catégorie du liquide	T ₁	T ₂	T ₁ /T ₂
1	Méconial	1,87	1,22	1,53
2	Hématique	1,6	1,28	1,25
3	Normal		1,5	
4	Normal		1,35	
5	Normal	2,03	1,68	1,33
6	Hématique	1,63	1,36	1,2
7	Méconial	1,7	0,9	1,9
8	Normal	1,88	1,35	1,4
9	Méconial	1,85	1,2	1,54
10	Normal		1,64	
11	Normal		1,32	
12	Normal		1,32	
13	Hématique		1,35	
14	Normal	2,02	1,57	1,29
15	Normal	2,08	1,47	1,41
16	Normal	1,87	1,43	1,31
17	Normal	2,19	1,59	1,38
18	Normal		1,45	
19	Normal		1,28	
20	Normal		1,44	
21	Hématique		1,04	
22	Normal		1,55	
23	Hydramnios	2,47	1,99	1,24
24	Normal	2,07	1,63	1,27
25	Hydramnios	2,41	1,97	1,22
26	Normal	2,23	1,75	1,27
27	Méconial		1,26	
28	Normal		1,48	
29	Méconial	1,87	1,12	1,67
30	Méconial	1,87	1,13	1,65
31	Hématique	1,84	1,35	1,36
32	Normal	1,98	1,45	1,37
33	Méconial	2,86	1,48	1,93

IV/ REPARTITION DES VALEURS DES TEMPS DE RELAXATION EN FONCTION DES CATEGORIES DE L.A

A - Répartition des valeurs de T_2 : ($\pm 3\%$)



Commentaires

L.A. Normaux

Valeurs comprises entre 1,28 et 1,75 sec.

Moyenne : 1,47 sec.

La dispersion des valeurs s'explique par la variation des liquides normaux surtout en ce qui concerne leur concentration cellulaire.

Le T_2 moyen (1,47) est plus proche de celui du sérum salé isotonique (1,85) que de celui du plasma. Ceci s'explique par la faible concentration (2g/l) de grosses molécules.

L.A. Méconiaux

Valeurs comprises entre 0,9 et 1,5 sec.

Moyenne : 1,18 sec.

La dispersion des valeurs s'explique par les concentrations variables de méconium que l'on peut rencontrer dans un liquide méconial.

La valeur moyenne de T_2 est sensiblement plus basse que celle des liquides normaux et se rapproche de celle du plasma. Ceci s'explique par la présence de M.P.S. et de mucoprotéines dans le méconium. Une valeur de T_2 (1,48 éch. 33) se trouve dans la zone des liquides normaux. Ceci fait dire que le T_2 seul est insuffisant pour distinguer les liquides normaux de certains liquides méconiaux.

L.A. Hématiques

Valeurs comprises entre 1,10 et 1,40 sec.

moyenne : 1,28 sec.

Ce T_2 se trouve entre les deux valeurs moyennes ci-dessus.

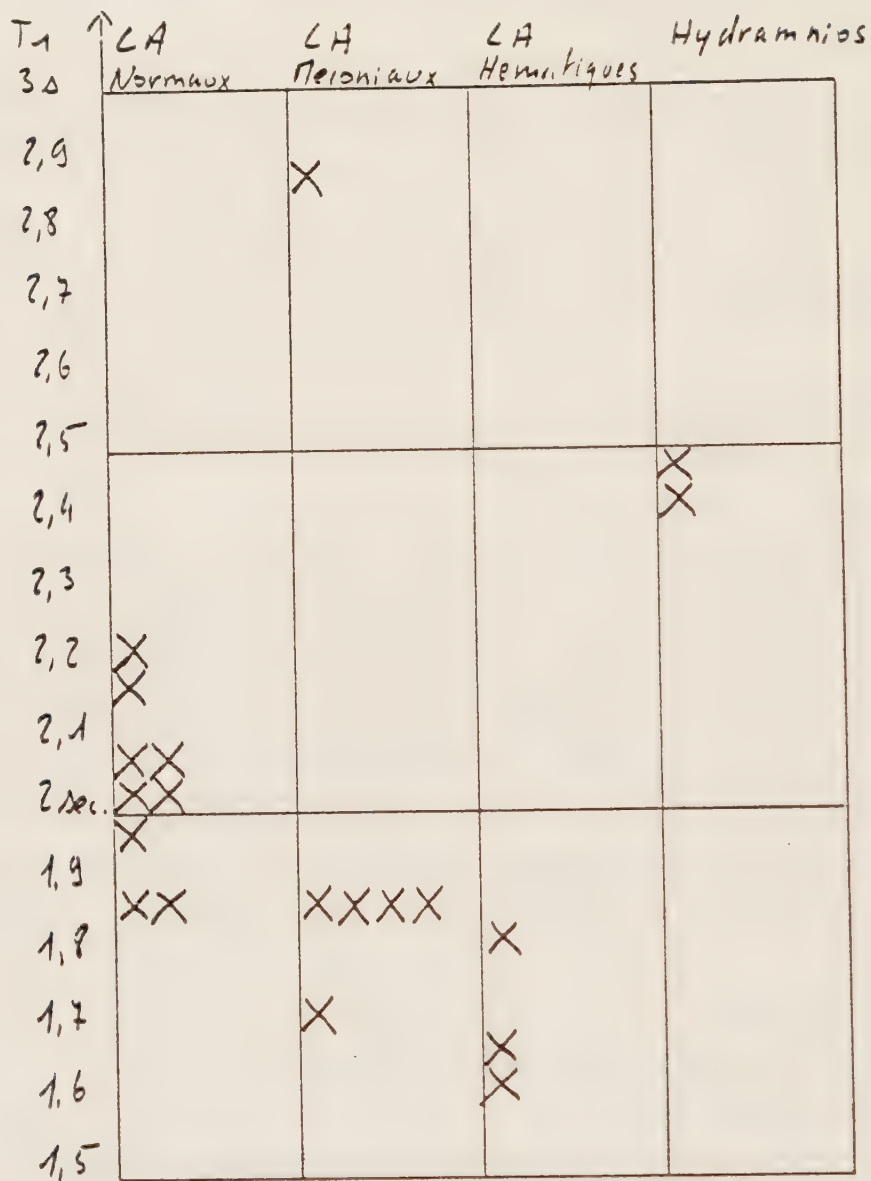
La répartition des valeurs indique que T_2 est insuffisant pour distinguer les liquides hématiques des liquides méconiaux ou normaux.

L.A. provenant d'Hydramnios

Les deux seuls échantillons provenant d'hydramnios donnent les T_2 les plus élevés : 2 sec.

Ceci correspond à ce que nous avons vu : moins un liquide est concentré en soluté et/ou en élément figurés, plus le T_2 est élevé.

N.B. Les hydramnios seront sans doute aisément détectables in vivo à cause de l'augmentation de l'amplitude du signal liée au volume du liquide supérieur à 1 litre.

B - Répartition des valeurs de T_1 : ($\pm 7\%$)L.A. Normaux

Valeurs comprises entre 1,85 et 2,25 sec.

Moyenne : 2 sec.

L.A. Méconiaux

Valeurs comprises entre 1,70 et 2,90 sec.

Moyenne : 2 sec.

L.A. Hématiques

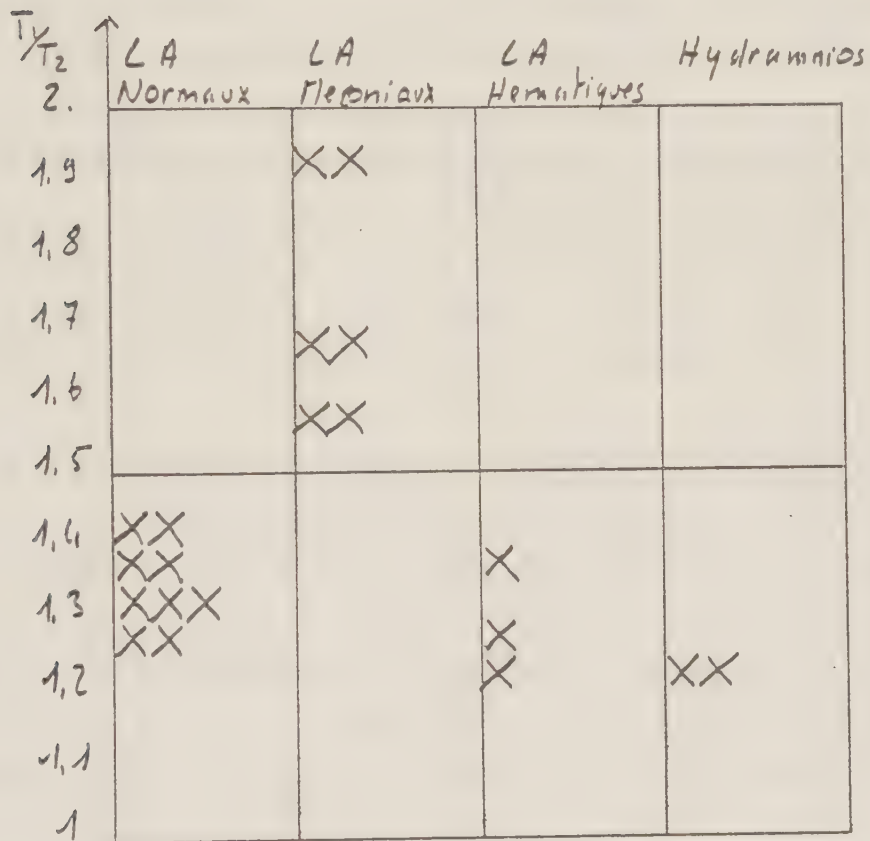
Trois valeurs comprises entre 1,6 et 1,85 sec.

L.A. provenant d'Hydramnios

Deux valeurs : 2,40 et 2,45 sec.

Au total, la répartition des valeurs expérimentales montre que T_1 seul, donne des distinctions encore moins nettes que T_2 entre les différentes catégories.

C - Répartition des valeurs de T_1 / T_2



Liquides Normaux

Les valeurs vont de 1,27 à 1,41

Moyenne : 1,33 .

Ces valeurs, très peu dispersées, montrent que les composantes des liquides normaux ont un effet relatif quasiment constant sur T_1 et T_2 .

Liquides Méconiaux

Les valeurs vont de 1,53 à 1,93

Moyenne : 1,70

Ces valeurs sont très distinctes de celles des liquides normaux. Le méconium semble avoir un effet plus marqué sur T_2 , effet toujours retrouvé puisque le rapport T_1/T_2 est toujours supérieur à 1,5. On le retrouve même pour l'échantillon No 33 qui donnait des valeurs de T_1 et T_2 "trop" élevées pour un liquide méconial : le rapport $T_1 / T_2 = 1,93$.

Il est intéressant à cet égard de se reporter aux valeurs données par les dilutions croissantes de méconium (1^o partie VI).

La plus faible dilution de méconium (1,25 g/l) dans du liquide isotonique a pour effet d'élever T_1 (2,54 → 2,95) et d'abaisser T_2 (1,89 → 1,48). Ces deux valeurs obtenues sont à peu de choses près, celles de l'échantillon 33.

Les concentrations plus élevées montrent une décroissance progressive de T_1 et de T_2 , le rapport T_1/T_2 restant voisin de 1,9.

La moyenne de T_1/T_2 des liquides méconiaux testés est inférieure à cette valeur.

Ceci peut s'expliquer par la présence de constituants du L.A. Normal en plus du méconium dans les L.A. méconiaux.

Ces constituants ont un effet relatif sur T_2 qui est bien moindre ($T_1/T_2 = 1,3$).

En somme, le rapport T_1/T_2 constitue un critère de grande valeur pour distinguer les L.A. Normaux des L.A. Méconiaux par la précession libre.

Liquides provenant d'hydramnios

Ils donnent des valeurs de T_1/T_2 très basses : 1,22 et 1,24

Valeurs plus basses que celles des liquides normaux, et à fortiori que celles des liquides méconiaux.

L.A. Hématiques

Ils donnent des valeurs de 1,2 à 1,36,

c'est-à-dire dans la zone des L.A. Normaux.

Au vu des résultats obtenus sur des dilutions de sang dans du sérum salé, cette constatation ne nous étonne guère.

Il faut 2cc de sang/100 ml pour modifier le rapport de 10% (donc de façon peu significative compte tenu de la variation des valeurs normales).

A terme (pour environ 500 ml de L.A.) cela représente 10cc de sang pour obtenir cette concentration, donc une hémorragie foetale très importante. Les liquides hématiques sont en général seulement teintés par une quantité de sang très inférieure, donc difficilement détectable.

V/ DISCUSSION

De l'analyse de ces échantillons testés, il ressort plusieurs points encourageants.

- Le rapport T_1/T_2 constitue un bon critère pour reconnaître les liquides méconiaux.
- Ce test est d'une bonne sensibilité.
Rappelons à ce titre, l'anecdote de l'échantillon No 30.
Ce liquide d'aspect lactescent nous avait été présenté comme normal. Les valeurs retrouvées étaient : $T_1 = 1,87$, $T_2 = 1,13$, $T_1/T_2 = 1,65$, donc tout à fait dans la zone des liquides méconiaux. L'analyse chimique a été demandée, l'index méconial a été trouvé égal à 0,2.
- Les variations de T_1 et T_2 vont pratiquement toujours dans le sens prévu par la théorie.
 - . Les hydramnios ont des temps de relaxation plus élevés que les liquides normaux car plus dilués, donc moins visqueux.
 - . Les liquides méconiaux ont des temps de relaxation plus courts que les liquides normaux car plus visqueux.

Il n'empêche que ce travail doit être complété dans plusieurs directions.

Pour la distinction L.A. Normaux - L.A. Méconiaux, il serait possible de répéter les mesures de T_1 et T_2 sur un grand nombre d'échantillons pour affirmer la fiabilité du critère $T_1/T_2 > 1,5$ sur des bases statistiques solides.

Cette démarche ne nous semble pas la meilleure. L'utilisation des tests statistiques (χ^2 , Student) requiert une répartition gaussienne des caractères quantitatifs sur les populations testées. Or il n'est pas du tout prouvé que les concentrations de méconium dans les L.A. Méconiaux soient réparties selon une courbe de Gauss.

D'autre part le méconium semble avoir un effet de "tout ou rien" sur le rapport T_1/T_2 d'un liquide :

- . Absent, ce rapport est faible
- . Présent, même à faible concentration, (cf 1ère partie VI, ou éch. 30) ce rapport s'élève sensiblement.

Cet effet est plus net sur un sérum salé que sur un liquide amniotique.

Il serait intéressant d'étudier l'effet de l'adjonction de méconium à concentrations décroissantes sur le rapport T_1/T_2 d'un L.A. Normal. De là, il serait possible de retrouver la concentration minimum détectable de méconium, dans le L.A.

Par ailleurs, la composition chimique du méconium est variable (2g/100 ml de protéines : méconium normal, 9g/100 ml de protéines dans le cas d'une Mucovicirose). Il faudrait vérifier que l'effet sur T_1/T_2 est constant pour tous les types de méconium.

Il semble que des travaux dans ces deux directions permettraient de limiter l'incertitude sur la fiabilité de T_1/T_2 dans le diagnostic des liquides méconiaux.

TROISIÈME PARTIE

PERSPECTIVES D'ETUDE IN VIVO

Jusqu'ici, il n'a été pratiqué aucune étude expérimentale du L.A. sur un organisme humain vivant, par la magnétographie nucléaire. Par contre, d'autres liquides biologiques (urine, sang, liquide intracellulaire) ont déjà été testés in vivo. Il nous semble opportun de décrire et de commenter ces expérimentations dans ce travail bien qu'elles ne concernent pas le L.A. directement. Ceci nous permettra de prévoir certaines des difficultés que l'étude in vivo du L.A. rencontrera [9].

Une expérimentation in vivo est considérée comme satisfaisante lorsque un liquide testé donne des temps de relaxation identiques in vivo et in vitro : c'est la condition qui détermine la reproductibilité, donc la fiabilité de la méthode. Voyons ce qu'il en est du sang et de l'urine.

I/ ESSAIS DEJA REALISES

A - Le sang

Plusieurs essais systématiques ont été effectués et leurs résultats ont été convergents.

A titre d'exemple dans l'un d'entre eux, la bobine de réception, placée contre le sternum a permis de recueillir un signal correspondant à un T_2 de 140 millisecondes.

La mesure in vitro, faite immédiatement après le prélèvement et à la même température a donné 141 millisecondes.

Nous pouvons rattacher la valeur du T_2 observé in vivo à celle du sang, le T_2 dominant des tissus mous avoisinants (muscles, poumons, os) étant de l'ordre de 40-45 millisecondes.

La concordance tout à fait acceptable des valeurs observées in vivo et in vitro est due dans ce cas à l'importance de la masse sanguine au niveau du coeur et des gros vaisseaux.

B - L'urine

La bobine a été placée sur la région pubienne en regard de la vessie pleine (avant la miction).

Nous avons pu mesurer un $T_2 = 1,72$ seconde.

Après la miction une nouvelle mesure nous a permis de constater l'absence de ce temps de relaxation long.

La mesure in vitro de l'urine émise donne un temps de relaxation T_2 de 2,2 secondes.

Deux commentaires s'imposent :

- . La présence de l'urine dans la vessie est responsable du temps de relaxation long.
- . Il existe une discordance entre les résultats obtenus sur T_2 pour le même liquide in situ et in vitro.

Nous touchons là une des principales difficultés de l'expérimentation in vivo : la nécessité d'un rapport signal/bruit suffisamment important pour obtenir des résultats d'interprétation non ambiguë.

II / LE RAPPORT SIGNAL/BRUIT

A - Définition

Il semble naturel de définir les deux termes du rapport :

Signal Il s'agit de l'enregistrement des phénomènes magnétiques d'origine nucléaire.

Bruit Enregistrement des phénomènes magnétiques se produisant au niveau du circuit, liés surtout au mouvement aléatoire des électrons à ce niveau.

B - Conséquences d'un rapport Signal/Bruit élevé sur les résultats obtenus

Les courbes expérimentales obtenues représentent évidemment la superposition du Signal et du Bruit.

Voyons comment ce parasitage se traduit sur la courbe de T_2 . La courbe de T_2 est une exponentielle décroissante se rapprochant progressivement d'une asymptote horizontale (ligne de base). En pratique, c'est la

partie terminale presque rectiligne de la courbe que l'on assimile à la ligne de base.

Le bruit se traduit par une vibration aléatoire du tracé de la courbe. Les points expérimentaux sont donc approchés. L'erreur faite sur les points de la partie initiale de la courbe (de grande amplitude) est peu importante, par contre, l'incertitude sur la ligne de base l'est beaucoup plus. L'amplitude maximum du signal, calculée à partir de la ligne de base, est faussée, et ceci d'autant plus que l'amplitude maximum est faible.

L'erreur est donc aussi importante sur la courbe de T_2 (dont l'équation est établie avec l'amplitude du signal) que sur celle de T_1 qui est construite à partir des amplitudes initiales des exponentielles observées. Voyons de quoi dépend la valeur du rapport Signal/Bruit.

C - Facteurs de variation du rapport Signal/Bruit

L'intensité du signal dépend :

- du moment magnétique de proton,
- du volume de l'échantillon testé,
- du facteur de qualité de la bobine,
- de l'intensité du champ polarisant au niveau de l'échantillon qui dépend lui-même :
 - . de l'intensité du courant passant dans la bobine
 - . de la géométrie et du nombre de spires de la bobine
 - . de la position de l'échantillon par rapport à la bobine

Ceci explique pourquoi une collection liquidienne dans un organisme peut donner un signal faible. Le volume peut être réduit; d'autre part, étant en dehors de la bobine, il est soumis à un champ polarisant inférieur à celui qui est à l'intérieur de la bobine.

L'intensité du Bruit est proportionnelle à la racine carrée de la fréquence de Larmor, donc du champ, dans lequel on fait la mesure.

D - Procédés techniques utilisés pour améliorer le rapport
Signal/Bruit in vivo

Il est impossible de modifier le bruit, pour une valeur donnée de H_0 .
L'intensité du signal pourra être augmentée en agissant :

- Non pas sur le moment magnétique du proton qui est une propriété intrinsèque de cette particule et sur laquelle il est évidemment impossible d'agir.
- Sur l'intensité du courant de la bobine sans aller au-delà de un Ampère à cause de la fragilité des interrupteurs.
- Sur la position du liquide à tester par rapport à la bobine; on peut envisager deux dispositifs :
 - . un système à deux bobines placées de chaque côté du corps au niveau de la zone à tester,
 - . une bobine de grand diamètre intérieur, permettant à un individu de s'y introduire.

Ces diverses améliorations ne permettront sans doute pas d'obtenir dans tous les cas d'excellentes courbes, surtout quand le volume de liquide est très faible. C'est dire l'intérêt d'une nouvelle méthode de calcul qui permet, par un meilleur traitement de l'information, de réduire l'erreur sur l'équation de la courbe exponentielle lorsque la position de la ligne de base est rendue incertaine par un rapport Signal/Bruit trop faible.

C O N C L U S I O N

Dans ce travail, nous nous sommes proposé de décrire et de commenter l'analyse de 35 échantillons de liquide amniotique par la magnétographie nucléaire. Il s'agit là de la première étape d'un programme qui vise à permettre l'étude qualitative du liquide amniotique in vivo sans avoir recours au prélèvement.

Le stade actuel de l'expérimentation permet de définir les limites de la méthode : il est possible de reconnaître une catégorie de liquide amniotique (hydramnios, L.A. normal ou méconial), mais l'analyse chimique ou cytologique précise semble hors de portée.

Les bases théoriques de la magnétographie nucléaire sont exposées, la technique expérimentale, les résultats obtenus sont discutés. Enfin, nous avons décrit certaines mesures qui ont été faites in vivo sur d'autres liquides biologiques dans le but de montrer les espoirs et les difficultés qu'offre l'utilisation de la magnétographie nucléaire dans le diagnostic médical. [10].

Notons pour terminer que la partie physique de ce travail a été effectuée à la station de Jussy de la Section de Physique de l'Université de Genève. Le dispositif a été entièrement réalisé et les mesures faites par le Groupe de Jussy (Prof. G.J. Béné, Drs. B. Borcard et E. Hiltbrand, P. Magnin). L'interprétation des résultats, dans le cadre de cette étude, a largement bénéficié de leur coopération.

Le Président de la Thèse
Monsieur le Professeur DUMONT M.

Le Directeur
de l'U.E.R. LYON-NORD

Monsieur le Professeur Agrégé J.P. NEIDHARDT

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LYON, le 29 MARS 1978

Le Président de l'Université
CLAUDE BERNARD LYON I

Monsieur le Professeur D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- [1] George E. Pake - Scientific American, Aug. 1958, 233.
- [2] M. Packard et R. Varian - Physical Review 93, 941 (1954).
- [3] A. Abragam - The principles of Nuclear Magnetism - Clarendon Press, Oxford, 1961.
- [4] N. Bloembergen, E.M. Purcell, R.V. Pound -
Physical Review 73, 679 (1948).
- [5] J.R. Zimmerman et W.E. Brittin, J. Phys. Chem. 61, 1328 (1957).
- [6] L.A. McLachlan, Journal of Magnetic Resonance 26, 223 - 228 (1977).
- [7] G.-J. Béné, B. Borcard, E. Hiltbrand, P. Magnin, Comm. privée.
- [8] G.-J. Béné, B. Borcard, E. Hiltbrand, P. Magnin, R. Séchehayé,
M. Dumont, D. Raudrant, B. Béné,
CR Acad Sc. (Paris) B285, 211 (1977).
- [9] G.-J. Béné, B. Borcard, E. Hiltbrand, R. Séchehayé, P. Magnin,
CR Acad Sc. (Paris) B284, 141 (1977).
- [10] Pour une vue d'ensemble voir
G.-J. Béné, "Medical Diagnosis by Nuclear Magnetism"
Europhysics News 8, 1-3 No 9 (1977).

 **
 *

